



PRINCIPLES AND PRACTICE OF

Psychopharmacotherapy

SECOND

PHILIP G. JANICAK, MD
Professor of Psychiatry Medical
Director, Psychiatric Institute
Department of Psychiatry
University of Illinois at Chicago
Chicago, Illinois
...

JOHN M. DAVIS, MD
Gilman Professor of Psychiatry
Psychiatric Institute
Department of Psychiatry
University of Illinois at Chicago
Chicago, Illinois
...

SHELDON H. PRESKORN, MD
Professor and Vice-Chairman of Psychiatry
University of Kansas—Wichita
Wichita, Kansas
...

FRANK J. AYD, JR, MD
Emeritus Director Taylor Manor Hospital
Ellicott City, Maryland



Williams & Wilkins

A WAVERLY COMPANY

BALTIMORE'PHILADELPH

IA-LONDON-

PARIS'BANGKQK HONG

KONG-

MI'NICH'SYDNEY'TOKYO

WROCIW

ПРИНЦИПЫ И ПРАКТИКА **Психофармакотерапии**

Филипп Дж. ЯНИЧАК, MD

Профессор психиатрии
Медицинский директор
Института психиатрии
Кафедра психиатрии
Иллинойского университета в Чикаго
Чикаго, Иллинойс

Джон М. Дэвис, MD

Профессор психиатрии
(Gilman Professor of Psychiatry)
Институт психиатрии
Кафедра психиатрии
Иллинойского университета в Чикаго
Чикаго, Иллинойс

ШЕЛДОН Х. ПРЕСКОРН, MD

Профессор и зам.председателя по психиатрии
Канзасского университета в Вичите
Вичита, Канзас

ФРЭНК Дж. Айд Мл., MD

Почетный директор
Больница Тайлор Манор
Элликот Сити, Мэриленд

Киев
Ника-Центр
1999

Перевод с английского канд. мед. наук
С.А. Малярова Научный редактор д-р
мед. наук, проф. *Г. К. Дзюб*

Данная книга является руководством по лекарственной терапии психических заболеваний, получившим широкое признание в США и, по отзывам в медицинской периодике, ставшим одним из наиболее авторитетных источников информации. В книге подробно описываются все классы психотропных препаратов, освещаются прикладные аспекты фармакодинамики, фармакокинетики и особенностей лекарственного взаимодействия, предлагаются разработанные авторами схемы выбора медикаментозных средств при лечении основных психических заболеваний, а также акцентируется внимание на вопросах преодоления терапевтической резистивности. Используемый авторами мета-анализ позволяет наиболее полно представить научные данные и способствует выработке у читателя объективных суждений в этой области.

Предназначена для врачей-психиатров, а также для широкого круга специалистов, чья деятельность связана с проблемами психического здоровья.

Все права защищены. Любое коммерческое использование текста, оформления полностью или частично возможно исключительно с письменного разрешения Издателя. Нарушения преследуются в соответствии с законодательством.

ISBN 966-521-031-9



9 789665 210313

© Williams & Wilkins, 1997 © Перевод. С.А. Маляров, 1999 ©
Оригинал-макет. Издательство "Ника-Центр", 1999

*Жозефине, Эдварду, Мэри и Метью С
признательностью за дар, наполнивший жизнь любовью.*

*Нашим пациентам и их близким.
Наши усилия будут вознаграждены тысячекратно,
если предпринятая попытка позволит каким-либо образом
облегчить ваши страдания.*

Philip G. Janicak

*Моей семье с любовью и признательностью:
Деборе, Ричарду, Кэтти, Маркью, Джоди и Робу.*

*Международному сообществу врачей и ученых,
посвятивших себя созданию более совершенных способов
лечения психических заболеваний.*

John M. Davis

*Белинде и Эрике С
признательностью за их любовь и понимание.*

Памяти моих родителей - Гаррисона и Мари

Sheldon H. Preskorn

*Моей жене и семье, За их
любовь, поддержку и понимание.*

*Моим пациентам, так многому меня научившим. Моим
коллегам, делившимся со мной своими знаниями.*

Frank J. Ayd, Jr

Оглавление

<i>Предисловие авторов к русскому изданию</i>	11
<i>Предисловие переводчика и научного редактора..</i>	13
<i>Вступительное слово.....</i>	15
<i>Предисловие ко второму изданию</i>	19
<i>Предисловие к первому изданию</i>	21
1 Общие принципы.....	2
5	
Принципы психофармакотерапии	26
Значение фундаментальной неврологии	32
Диагностическая оценка.....	35
Значение лабораторных исследований	39
2 Оценка эффективности лекарственных средств и ее клинические аспекты.....	56
Оценка исследовательских проектов по изучению лекарственных препаратов	56
Статистическое обобщение результатов исследований лекарственных средств.....	64
Проблема больного в клинических испытаниях.....	72
Лекарственный менеджмент.....	81
Роль Комитета по пищевым и лекарственным продуктам.....	83
Стоимость лечения	87
3 Фармакокинетика.....	89
Общие принципы.....	89
Значение фармакокинетики.....	92
Изменения в фармакокинетике	94
Четыре основные фазы фармакокинетики.....	98
Лекарственный мониторинг.....	107

4 Показания для применения антипсихотических препаратов...	115
Шизофрения.....	115
Другие психотические расстройства.....	121
Непсихотические расстройства	125
5 Применение антипсихотических препаратов	129
История вопроса.....	129
Механизм действия.....	133
Влияние на поведение и познавательные функции ...	139
Лечение острого психотического состояния.....	142
Поддерживающее и профилактическое лечение	174
Антипсихотические препараты	
длительного действия	190
Фармакокинетика/Концентрация препарата	
в плазме крови.....	196
Альтернативные схемы лечения.....	208
Значение психосоциальных видов терапии	218
Побочные эффекты.....	223
6 Показания для терапии антидепрессантами.....	254
Депрессивные расстройства.....	254
Проблема суцидов.....	271
Социально-экономические потери,	
связанные с депрессией.....	275
7 Терапия антидепрессантами.....	27
7	
Историческая справка.....	277
Механизм действия.....	279
План лечения.....	290
Лечение острого депрессивного эпизода.....	294
Поддерживающее и профилактическое лечение	330
Особенности фармакокинетики.....	337
Лекарственный мониторинг.....	341
Альтернативные схемы лечения.....	351
Значение социо- и психотерапии	356
Осложнения антидепрессивной терапии.....	357

8 Электросудорожная терапия и другие виды биологической терапии.....	393
Электросудорожная терапия.....	393
Экспериментальные способы соматической терапии.....	417
9 Показания для назначения стабилизаторов настроения.....	424
Биполярное расстройство.....	424
10 Применение стабилизаторов настроения.....	439
История вопроса.....	439
Механизм действия.....	441
Лечение острого маниакального эпизода.....	448
Поддерживающая терапия и профилактика	465
Альтернативные схемы лечения.....	480
Осложнения при терапии литием и вальпроатом	501
Побочные действия других лекарственных средств...	511
1 1 Показания для назначения анксиолитических и седативно-снотворных средств.....	516
Генерализованное тревожное расстройство.....	516
Фобические расстройства.....	518
Психологические факторы, влияющие на соматическое состояние	520
Расстройства сна.....	520
1 2 Терапевтическое применение анксиолитических и седативно-снотворных средств.....	524
История вопроса.....	524
Механизм действия.....	526
Терапия генерализованного тревожного расстройства	528
Терапия фобических расстройств.....	536
Лечение расстройств сна	538
Фармакокинетика.....	550

Осложнения терапии анксиолитиками	552
Осложнения в процессе применения седативно-снотворных средств.....	563
13 Диагностика и лечение других расстройств.....	573
Панические расстройства.....	573
Обсессивно-компульсивное расстройство	588
Трихотияломания.....	602
Посттравматическое стрессовое расстройство	603
14 Диагностика и лечение больных, относящихся к особым группам населения.....	606
Особенности психических заболеваний в период беременности	606
Особенности психических расстройств и их лечение в детском и подростковом возрасте	611
Больные с расстройствами личности.....	632
Больные пожилого возраста.....	641
Умиравший больной.....	658
Больные алкоголизмом	664
Больные, инфицированные вирусом иммунодефицита человека.....	678
Больные с расстройствами приема пищи	685
Заключение.....	692
Приложения.....	694
Синонимы лекарственных средств.....	719

Общие принципы

В последнее десятилетие психофармакотерапия как наука и как профессиональное искусство развивалась с огромным ускорением, открывая значительные возможности и ставя перед нами новые задачи. В результате необходимость постоянного улучшения качества лечения, направленного на облегчение страданий больного, соответственно требует от практического врача постоянного освоения новой информации о последних достижениях, включая: *новейшие средства*, дающие возможность воздействовать на определенные компоненты различных нейротрансмиттерных систем; *возможности комбинированного лечения*; *новые способы применения* существующих средств; *специфические критерии терапии* в связи с увеличением числа выявленных диагностических подтипов. В этой книге мы предлагаем способ принятия решений по оптимальному применению в клинической практике лекарственной терапии с учетом накапливающихся научных данных.

Наша модель основана на аналитическом обзоре и обобщении основополагающих научных исследований. В начале обсуждаются основные принципы, определяющие наш подход, а затем следуют главы, в которых разбираются конкретные психические заболевания и со-

ответствующие способы терапии. **Мы собираемся описать логику выработки терапевтического решения.** Эта логика должна быть применима в большинстве случаев и может легко адаптироваться по мере накопления научных данных.

Такой подход основывается на нескольких базисных допущениях:

- Клинический метод является *определяющим в диагностике и лечении психических заболеваний*,
- В решении вопросов об этиопатогенезе психических расстройств могут применяться и другие, не обязательно естественнонаучные подходы.
- Экспериментальные данные, полученные в результате научных исследований, используются для уточнения терапевтических решений.

При этом мы считаем, что могут применяться все возможные виды лечения, от электросудорожной терапии (ЭСТ) до психотерапии, если существующие эмпирические данные подтверждают их целесообразность. В тех случаях, когда нет достаточных научных данных, рекомендации будут основываться на обобщенном клиническом и научно-исследовательском опыте авторов.

Принципы психофармакотерапии

ПРИНЦИП ПЕРВЫЙ

Основополагающим для нашей модели является процесс постоянного уточнения клинико-диагностической оценки (табл. 1.1).

Задачей клинициста является обобщение наблюдаемых у больного симптомов на как можно более высоком уровне диагностики (табл. 1.2) с учетом субъективных и объективных (в смысле психопатологических и лабораторных) показателей [1,2]. При осуществлении этой задачи клиницист должен представлять, что в психиатрической диагностике симптомы нарушения психики играют такую же роль, как и неврологические знаки в топической диагностике в клинике нервных болезней.

Такие симптомы, как подавленное настроение или слуховые галлюцинации, являются внешним выражением функции или расстройства функции определенных областей мозга. Различные по этиологии заболевания могут вызывать дисфункцию в одной и той же области мозга. Так, например, опухоль мозга, инсульт

или демиелинизация могут в равной степени поражать лобную долю, клинически проявляясь схожими психическими расстройствами. Синдромологическая диагностика более специфична, чем симптоматическая вследствие использования при оценке состояния критериев как включения (типичный симптомокомплекс, наблюдаемый в определенный промежуток времени), так и исключения (состояния, которые при определенных условиях лишь имитируют известный синдром, но имеют иную этиопатогенетическую природу) [3]. В настоящее время психиатрическая диагностика в основном осуществляется на синдромологическом уровне, при котором различные патологические процессы довольно часто имеют весьма сходные клинические проявления. Таким образом, нет ничего удивительного в том, что эффективность терапии у пациентов с вроде бы одинаковыми синдромологическими состояниями может быть разной. С другой стороны, больные с одним и тем же патофизиологическим механизмом развития болезни, могут быть отнесены к различ-

Таблица 1.1.
Принципы психофармакотерапии

Принцип первый	Основополагающим для нашей модели является процесс постоянного уточнения клинико-диагностической оценки
Принцип второй	Психофармакотерапия сама по себе, как правило, является недостаточной для полного выздоровления
Принцип третий	Длительность лечения и время его начала в первую очередь определяется стадией болезни (например, острая фаза, обострение, рецидив)
Принцип четвертый	При разработке плана лечебных мероприятий всегда следует взвешивать соотношение предполагаемой пользы и степени риска негативных последствий терапии
Принцип пятый	В каждом последующем болезненном состоянии первичный выбор препаратов для данного пациента определяется имеющимися анамнестическими сведениями (в том числе и семейным анамнезом) о переносимости определенных лекарственных средств этим больным
Принцип шестой	Очень важно, чтобы терапия была направлена на определенные, ключевые для данного психопатологического состояния симптомы и сопровождалась оценкой их динамики на протяжении всего курса лечения
Принцип седьмой	В процессе всего курса лечения необходимо наблюдать за возможным проявлением побочного действия лекарств. Подобный мониторинг часто предполагает лабораторные исследования, что обеспечивает контроль как безопасности, так и оптимальной эффективности применяемых назначений

Таблица 1.2.
Уровни диагностики

Диагностический уровень	Описание	Пример	Диагностическое суждение
Симптоматический	Отдельные симптомы	Слуховые галлюцинации	Психотическое состояние, БДУ*
Синдромологический	Комплекс симптомов — Критериев включения/исключения	Раздражительность; ускоренная, нецеленаправленная речь; бессонница; поверхностные суждения	МДП, маниакальная фаза с атипичными психотическими включениями
Патофизиологический	Очевидные структурные или биохимические изменения	Повышенные показатели тиреоидной функции, снижение уровня ТТГ*	Гипертиреозидизм
Этиологический	Известные причинные факторы	Наличие тиреоидных антител, диффузный токсический зоб по результатам УЗИ*	Вторичный тиреотоксикоз, вызванный гипертиреозидизмом Грэйва

* БДУ — без дополнительных указаний; ТТГ — тиреотропный гормон; УЗИ — ультразвуковое исследование

ным диагностическим категориям из-за несовпадений в синдромологических состояниях. Классическим примером может служить рассеянный склероз, для которого характерна полиморфная симптоматика с различной последовательностью возникновения. Другим примером является третичный сифилис, именуемый "выдающимся имитатором" благодаря его бесчисленным клиническим проявлениям. Поэтому клиницист всегда должен быть готов пересмотреть диагноз и план лечения, если это диктуется изменениями признаков в динамике болезни. Хотя подобные синдромологические критерии имеют определенные ограничения, мы бы хотели сказать, что они были весьма полезны как первый шаг в развитии эмпирического подхода к психофармакологической и немедикаментозной биологической терапии. Систематическое изучение влияния психотропных средств на эти синдромы позволяет исследователям:

- Проводить *непрерывные исследования* в различных группах больных, у которых наблюдаются похожие признаки, и при этом быть достаточно уверенным, что лечение проводится у больных с однородными состояниями.
- Больше *полагаться на результаты* подобных исследований, поскольку в них используются одни и те же критерии.
- *Оценивать эффективность* определенных видов лечения.

- Сравнить *относительную эффективность* способов лечения по отношению друг к другу путем оценки состояния больных, в диагностике которых использовались однородные синдромологические критерии.
- Выяснять, какие именно симптомы являются *наиболее важными в обнаружении отличий действия лекарственного средства от плацебо* (например, нейровегетативные симптомы при депрессии).
- Обнаруживать *атипичные или специфические клинические проявления, при которых снижается эффективность традиционных схем терапии* (например, депрессивные состояния с атипичными или психотическими включениями).
- Воспроизводить ранее проведенные исследования, а также осуществлять исследование на нескольких клинических базах одновременно.

И в заключение необходимо отметить, что диагностика по этиологическому или патогенетическому принципу по сравнению с симптоматической или синдромологической диагностикой является более специфичной и продуктивной [4]. Так же, как и в других областях медицины, вероятность успеха предопределяется уровнем специфичности диагностики, поскольку при этом в лечении учитываются наиболее важные факторы.

ПРИНЦИП ВТОРОЙ

Психофармакотерапия сама по себе, как правило, является недостаточной для полного выздоровления.

Хотя лекарственная терапия и может быть основным условием выздоровления, но почти всегда мы встречаемся как с необходимостью социально-психологических и образовательных мероприятий, так и с показаниями для психотерапии. Примерами могут служить использование анксиолитиков в комбинации с определенными разновидностями поведенческой терапии при лечении фобических состояний или использование интерперсональных психотерапевтических методик в сочетании с антидепрессантами при лечении депрессивных состояний. Более того, с учетом отставленности действия многих психотропных препаратов, как можно более раннее подключение психотерапевтического консультирования позволит избежать преждевременного отказа от лекарственной терапии, а также сформировать у больного уверенность и положительные установки в течение этого "латентного" периода в действии медикаментозных средств. Кроме того, разъясняя больному в доступной форме причину его состояния и отдельных симптомов и вовлекая самого больного и его родственников в терапевтический процесс как активных участников, клиницист должен быть готовым ответить на следующие вопросы:

- Что со мной?
- Могу ли я рассчитывать на улучшение?
- Сколько это займет времени?
- Чего для этого не хватает?
- Сколько это будет стоить?

Говоря проще, откровенное объяснение больному его состояния и смысла проводимых мероприятий он, как правило, воспринимает с благодарностью. У больных с интеллектуально-мнестическим снижением, не способных к рассудочной оценке, положительный терапевтический эффект скорее окажет проявление эмпатии и заботы. Врач должен в простой форме рассказать больному о том, что известно о причинах его состояния, и показать ошибочность некоторых распространенных заблуждений на

этот счет (например, что болезненное состояние будто бы связано с отсутствием самодисциплины или с длительными и многочисленными жизненными неприятностями). Необходимо объяснить больному его индивидуальный прогноз, соблюдая объективность и, по возможности, в оптимистическом ключе. Также необходимо обсуждать различные возможные варианты лечения, как это показано в разделе об информированном согласии (см. разд. "Информированное согласие" гл. 2).

Клиницист всегда должен исполнять роль эксперта-советчика, а принятие окончательного решения должно оставаться за больным, за исключением только тех случаев, когда пациент не в состоянии самостоятельно составить рассудительное, взвешенное, обоснованное мнение. Вовлекая больного в лечебный процесс как активного, всесторонне осведомленного участника, мы тем самым повышаем вероятность соблюдения им выбранного терапевтического режима и его внутреннюю самооценку. Тем не менее существуют две ситуации, когда клиницист должен поступать вопреки желаниям больного: когда способность больного к принятию информированного решения существенно нарушена в результате болезненного процесса или когда требование больного назначить определенные средства (например, медикаменты, вызывающие наркотическую зависимость) противоречит профессиональной этике.

Разъяснение должно проводиться в течение всего процесса лечения и часто включает необходимость прояснения возникающих вопросов. В тех случаях, когда лечение, подобранное как первичная схема, малоэффективно, психотерапевтическое вмешательство должно быть направлено на вероятные причины этой неудачи и объяснение необходимости применения последующих схем лечения. И, наконец, поскольку многие психические заболевания имеют рекуррентное течение, обучение больного и его родственников навыкам распознавания ранних симптомов начинающегося обострения позволяет возобновить терапию на наиболее ранних этапах и, возможно, даже проводить профилактическое лечение. В этом случае больной менее подвержен различным осложнениям.

ям, так как ему удастся избежать частых госпитализаций и повышать длительность ремиссии, предотвращая частые последующие обострения.

Также могут существовать показания и для других, более специфичных видов терапии. К ним могут относиться когнитивная и интерперсональная психотерапия или специальные формы поведенческой психотерапии — "десенсибилизации" и "биологически обратной связи" (biofeedback). Некоторым больным бывает полезна психотерапия, ориентированная на ин-сайт и/или групповая и семейная терапия, а также брачное консультирование.

В заключение необходимо отметить, что профессионально проведенная психотерапия в дополнение к адекватной психофармакотерапии имеет огромное значение, в особенности у больных с длительно текущими психическими заболеваниями. Грамотный клиницист понимает, что качественное лечение любого больного вне зависимости от диагноза предполагает индивидуализированный подход.

ПРИНЦИП ТРЕТИЙ

Длительность лечения и время его начала в первую очередь определяются стадией болезни (например, острая фаза, обострение, рецидив).

Считается, что после купирования острой фазы больному необходимо продолжить лечение в течение нескольких месяцев в целях предотвращения возможного обострения состояния. Предвидеть вероятность последующих приступов у конкретного больного довольно трудно. Поэтому достаточно часто с назначением поддерживающей терапии не торопятся, чтобы не подвергать больного, у которого может и не быть рецидива, нежелательным побочным действиям длительной лекарственной терапии.

Динамика болезни определяет необходимость и длительность поддерживающей и профилактической терапии. В частности, в зависимости от специфики болезни и реакции больного на традиционную схему лечения данного состояния профилактика может быть и не показана в случае неосложненного первичного эпизода. И наоборот, больные с историей многочисленных обострений, указаниями на пси-

хические заболевания в семье, затяжным или крайне тяжелым течением острого первичного эпизода требуют продолжительного профилактического лечения.

Некоторые назначения могут быть использованы только при лечении острого состояния, но не для поддерживающей и профилактической терапии. Другие же лекарства малоэффективны для купирования острого состояния, но являются исключительно полезными при профилактическом и поддерживающем лечении. Так, например, в остром маниакальном состоянии дополнительное назначение бензодиазепинов может достаточно быстро седировать больного, однако после купирования острого приступа эти препараты редко используются при поддерживающей терапии. При ранних симптомах ухудшения и возможного обострения повторное применение бензодиазепинов позволит предотвратить развертывание психотической симптоматики в рамках маниакальной фазы. С другой стороны, литий, эффективность которого при выраженных маниакальных состояниях (таких как 2-я и 3-я стадии мании) относительно невысока. Но после подавления острой симптоматики с помощью других препаратов и способов биологического лечения, рекомендовано применение лития как высокоэффективного средства профилактики и поддерживающей терапии.

ПРИНЦИП ЧЕТВЕРТЫЙ

При разработке плана лечебных мероприятий всегда следует взвешивать соотношение предполагаемой пользы и степени риска негативных последствий терапии.

Психические и соматические противопоказания должны быть тщательно взвешены и учтены. Например, бупропион, который по своей химической структуре напоминает диетилпропион, — вещество, способное вызывать психотическую симптоматику у определенной категории больных. С другой стороны, при маниакально-депрессивном психозе с колеблющимися, альтернирующими состояниями в депрессивной фазе бупропион может быть средством первого выбора, несмотря на то что в

большинстве случаев при этом заболевании хорошо себя зарекомендовали традиционные стабилизаторы настроения. Это связано с предположением, что бупропион в меньшей степени может вызывать маниакальную симптоматику, чем стандартные гетероциклические антидепрессанты. Другим примером может служить отказ от применения бензодиазепинов при лечении панических расстройств у больных, у которых в анамнезе есть указания на злоупотребление алкоголем или седативно-снотворными средствами. Это связано с повышенным риском злоупотребления или формирования зависимости к этим препаратам у таких больных. Соматическое состояние заслуживает не меньшего внимания, чем психическое. Наличие интеркуррентных заболеваний повышает вероятность осложнений, вызванных препаратами, которые в других случаях являются вполне подходящими. Определенные трициклические антидепрессанты или слабopотенцированные нейрoлeптики, которые могут отрицательно влиять на функции миокарда, противопоказаны больным с сердечными заболеваниями. Другим примером является отказ от назначения карбамазепина больным маниакально-депрессивным психозом, у которых отмечается продолжительное снижение лейкоцитов в крови; р-блокаторы обычно противопоказаны астматическим больным.

К подобным проблемам относятся вопросы, связанные с особенностями обмена и выведения лекарственных препаратов у конкретного больного. Так, например, литий выводится из организма только почками, и если у больного отмечается существенное снижение почечной функции, то даже при обычных дозировках концентрация этого препарата в крови может повыситься до токсического уровня. В этом случае можно изменить дозировку препарата с учетом сниженной функции выведения, но подбор другого нормотимического средства может быть более предпочтительным. Такие препараты, как вальпроовая кислота или карбамазепин, обмен которых осуществляется в основном печенью, более удобны для назначения в данном случае.

Последним может быть вопрос издержек лечения, что подразумевает не только финан-

совые соображения, а и возможные побочные эффекты и причиняемое неудобство (см. разд. "Издержки лечения" гл. 2).

ПРИНЦИП ПЯТЫЙ

В каждом последующем болезненном состоянии первичный выбор препаратов для данного пациента определяется имеющимися анамнестическими сведениями (в том числе и семейным анамнезом) о переносимости определенных лекарственных средств этим больным.

С появлением новых лекарственных средств с более совершенным, тонким механизмом действия сведения о реакции больного на проводимое терапевтическое вмешательство становятся все более важным источником информации. Выбор препарата, как правило, усложняется при наличии сведений о недостаточной или неадекватной реакции на определенный класс лекарственных веществ. Тем не менее любая реакция, независимо от того, насколько она была желательна, позволяет оценить суть патофизиологических явлений, лежащих в основе данного состояния. Таким образом, тщательное наблюдение за результатами лечения обеспечивает возможность оптимизации лекарственных назначений. В случае, когда исходная реакция на проводимое лечение или результаты предыдущего лечения были неудовлетворительными, необходимо иметь в виду следующие вопросы:

* Адекватность диагностики.

- Соответствие лечения существующим показаниям (например, достаточность дозировки, уровень концентрации в крови или длительность терапии).
- Возможность несоблюдения больным терапевтического режима.

Сопутствующие заболевания, связанные с злоупотреблением алкоголем и наркотическими веществами, соматические болезни, дополнительный прием выдаваемых по рецепту или безрецептурных лекарств.

• Недостаточная или неправильная социальная поддержка.

* Сопутствующий диагноз в рамках оси II DSM-IV (см. Приложение).

ПРИНЦИП ШЕСТОЙ

Очень важно, чтобы терапия была направлена на определенные, ключевые для данного психопатологического состояния симптомы и сопровождалась оценкой их динамики на протяжении всего курса лечения.

Например, у больных с биполярным расстройством целью интенсивной терапии может быть уменьшение амплитуды колебаний настроения. А в процессе поддерживающей терапии наиболее тонкими прогностическими показателями приближающегося обострения являются чрезмерно приподнятое настроение, уменьшение потребности в сне или ускорение темпа речи. Повышенное внимание к возможному появлению этих симптомов позволит как можно раньше начать лечение, предотвращая тем самым максимальное возобновление симптоматики.

Также необходимо иметь представление о различной последовательности исчезновения симптомов в процессе проводимой терапии. В депрессивной фазе для существенного улучшения настроения больного требуется несколько недель лечения, тогда как вегетативные симптомы, такие как расстройство сна и аппетита, поддаются лечению значительно быстрее. Клиницист, осведомленный об этих динамических взаимоотношениях симптоматики в процессе лечения, может иметь больше оснований для принятия решения о продолжении выбранной терапии. Также, знакомя больного с существующими представлениями о последовательности изменения имеющихся симптомов в процессе лечения, врач тем самым способствует выработке у него положительной установки на лечение. Соответственно в процессе поддерживающей и профилактической терапии врач должен постоянно оценивать, насколько это лечение позволяет предотвращать возобновление острой симптоматики.

ПРИНЦИП СЕДЬМОЙ

В процессе всего курса лечения необходимо наблюдать за возможным проявлением побочного действия лекарств. Подобный мониторинг часто предполагает лабора-

торные исследования, что обеспечивает контроль как безопасности, так и оптимальной эффективности применяемых назначений [5].

В первую очередь необходимо убедиться, что появившиеся осложнения в самом деле связаны с определенными назначениями. Из опыта клинических испытаний известно, что у пациентов, принимающих плацебо, также наблюдаются различные осложнения. Поэтому не следует преждевременно считать, что подобные явления обязательно связаны с действием лекарств.

В связи с разработкой новых, высокоспецифичных препаратов умение распознавать и учитывать нежелательные психические и соматические реакции приобретает решающее значение. К примеру, в случае, когда у больного развивается заторможенность, некоторые психические проявления могут остаться незамеченными или могут быть отнесены к основному психопатологическому состоянию. Но дело в том, что это может оказаться еще неизвестным действием новых лекарственных средств. Описание ранее неизвестных побочных эффектов может служить толчком для последующих неожиданных открытий о сути патофизиологических процессов при том или ином заболевании.

Выявление конкретных побочных воздействий на определенные органы является основной задачей лабораторных исследований (см. раздел: "Место лабораторных исследований" данной главы). Мониторинг обычно применяется по отношению к тем видам терапии, использование которых потенциально может создать определенные проблемы. Сюда мы относим *регулярную оценку формулы крови при приеме карбамазепина или клозапина и исследование почечной функции при продолжительном поддерживающем и профилактическом лечении литием.*

Следующим аспектом применения лабораторных исследований является; лекарственный мониторинг (therapeutic drug monitoring, TDM) психотропных препаратов с известным, терапевтическим диапазоном и/или узким терапевтическим индексом. Использование многих психотропных средств не требует тщательного

мониторинга, тогда как при назначении других необходимо контролировать наличие эффективной концентрации их в крови и ее безопасность. К последним относятся литий, некоторые трициклические антидепрессанты, карбамазепин, дивальпроэкс и определенные антипсихотики (например, галоперидол, клозапин). Необходимо также учитывать большое число факторов в связи с тем, что одно и то же лекарство при одинаковой дозировке может иметь различный уровень концентрации у разных больных. Скорость его выведения также может различаться у разных больных при одинаковой дозировке. Это будет отражаться на клиническом состоянии, так как при этом у одних больных будет наблюдаться терапевтически недостаточная концентрация препарата в крови, у других она будет оптимальной, а у третьих — достигнет токсического уровня. В этой связи вышеописанный мониторинг позволяет

своевременно оценить скорость выведения препарата и скорректировать его дозировку для повышения безопасности и эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kendell RE. The role of diagnosis in psychiatry. Oxford: Blackwell Scientific, 1975.
2. Lee S, Chow CC, Wang YK et al. Mania secondary to thyrotoxicosis. Br J Psychiatry 1991; 159:712-713.
3. Goodwin WG, Preskorn SH. DSM-III and pharmacotherapy. In: Turner SM, Hersen M, eds. Adult psychopathology and diagnosis. New York: John Wiley, 1984:453-464.
4. Preskorn S. The future of psychopharmacology: potentials and needs Psychiatr Ann 1990; 20: 625-633.
5. Janicak PG, Winans E. The laboratory in clinical psychiatry. In: American Psychiatric Press Review of psychiatry. Vol.16 Washington DC: American Psychiatric Press, 1997 (in press).

Значение фундаментальной неврологии

Психофармакотерапия по-прежнему основывается на эмпирическом подходе. Тем не менее достижения в бурно развивающейся фундаментальной неврологии в итоге позволят в будущем более полно представлять структуру и функционирование головного мозга, а также планировать клиническое применение психотропных средств.

Одним из важных примеров являются *методы получения изображения головного мозга (brain imaging)* — **позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)**, компьютерная томография методом эмиссии одиночных фотонов и магнитно-резонансная томография (МРТ). Эти методы позволяют определять участки головного мозга, которые ответственны за формирование различных психических явлений, таких как тревога, бессонница, печаль. Тем самым появляется возможность достичь качественно более высокого уровня диагностики.

Возможно, наиболее важным при обсуждении проблем, связанных с психотропными

средствами, является освоение лавины информации о биохимических процессах, лежащих в основе психических расстройств. На ультраструктурном уровне мы можем выделять и изучать биологически важные вещества, такие как нейротрансмиттеры, подтипы рецепторов, различные компоненты постлигандных рецепторных структур, включая систему вторичных мессенджеров. Мы можем прицельно разрабатывать высокоспецифичные препараты с учетом описанных характеристик этих образований. Справедливо и обратное: изучая особенности взаимодействия новых фармакологических средств с этими клеточными компонентами, мы пополняем наши знания о функциональной роли последних в развитии тех или иных психических явлений. Следовательно, новые препараты могут служить в качестве средства исследования этих клеточных компонентов, выявляющего их отношение к конкретным психическим расстройствам.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Психотропные препараты воздействуют на определенные биохимические процессы, чаще всего связанные с ферментами, рецепторами или ионными каналами. Мы говорим о "механизме действия", когда влияние на эти процессы приводит к определенному физиологическому ответу (ожидаемому или нет). **Считается аксиомой, что клиническое действие психотропных препаратов является результатом воздействия на процессы в центральной нервной системе (ЦНС).** Но часто бывает, что известное действие данного лекарства на биохимические процессы не имеет отношения к возникшему физиологическому ответу. Клинические проявления в таком случае могут быть результатом еще не известных нам механизмов центрального эффекта. Частично это связано с недостаточностью наших представлений о патофизиологии определенных психических расстройств. Не зная биологических процессов, лежащих в основе болезни, нам трудно сформулировать, каким образом лекарственный препарат нормализует болезненное состояние. Обычно предполагаемый "механизм действия" на психическую сферу — это простая проекция известного механизма влияния препарата на биохимические процессы в ЦНС. Однако нам не мешает некоторая доля разумного скептицизма в истинности нашего знания о том, какой именно биологический процесс соответствует тому или иному психическому явлению (например, изменение интенсивности депрессивных переживаний больного).

Бурное развитие фундаментальной неврологии даст нам возможность в ближайшем будущем с помощью фармакологических средств изучить роль различных нейротрансмиттерных систем в развитии определенных заболеваний. Число изученных биохимических процессов, на которые действуют психотропные средства, постоянно растет. К ним относятся:

- *Ферменты*, ответственные за синтез и разложение различных веществ, включая нейротрансмиттеры, нейропептиды, нейrogормоны и т.п.
- Цитоплазматический процесс, включающий накопление нейротрансмиттеров в везикулах.

- *Механизмы высвобождения.*
- *Активный обратный захват.*
- Подтипы пре- и постсинаптических рецепторов.
- *Составные части рецепторов.*
- *Системы вторичных мессенджеров.*

Разработка новых лекарственных средств все в большей степени будет прицельно направлена на эти процессы по мере накопления знаний о них.

ПРОЦЕСС РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Первые представители класса современных психотропных средств (например, литий, нейролептики, трициклические препараты, ингибиторы моноаминоксидазы) были открыты по счастливой случайности. Эти средства не разрабатывались с целью получения избирательного действия и не обладают им. Они имеют широкий спектр действия на биохимические процессы в ЦНС и влияют на несколько нейротрансмиттерных систем одновременно.

Данная ситуация влечет за собой многочисленные последствия:

- В силу разносторонности своего действия *подобные препараты могут применяться при различных состояниях.*
- *Целый ряд биохимических воздействий этих лекарственных веществ может быть ответственным за клинический эффект*, что ограничивает возможность пополнить наши знания о патофизиологии определенных состояний.
- Обычно *подобные препараты "широкого спектра действия" переносятся больными хуже*, чем средства с менее многочисленными биохимическими свойствами.

Дальнейшая разработка более специфических способов лечения связана с поиском лекарственных веществ с более целенаправленным действием.

Представители первого поколения современных психотропных средств во многом были несовершенны, но они продемонстрировали чрезвычайную эффективность и позволили по-

нять некоторые патофизиологические процессы, лежащие в основе психических явлений. Изучение влияния этих препаратов на определенные биохимические процессы имело огромное эвристическое значение, так как способствовало формированию многочисленных гипотез, на основании которых в последующем строились новые направления в фармакологии. Ряд теорий, связанных с обоснованием клинической эффективности этих препаратов, включает:

- *Дофаминовую теорию*, объясняющую механизм действия нейролептиков.
- *Катехоламинавую и индоламинавую теории*, основанные на действии различных антидепрессантов.
- *Теорию адренергического-холинергического баланса и бидименсиональную гипотезу*, которые возникли с учетом как биохимических действий антидепрессантов, так и взаимовлияния различных нейротрансмиттерных систем.

С другой стороны, были разработаны теории, связанные с нежелательным или токсическим действием этих препаратов:

- *Теория вторичной ортостатической гипотензии*, связанной с блокадой α -адренергических рецепторов.
- *Теория кардиотоксичности* как следствия стабилизации цитоплазматических мембран.
- *Объяснение центрального антихолинергического синдрома* в связи с мощными мускарино-холинергическими эффектами многих психотропных средств.

В настоящее время исследователи лучше могут представлять связь между химической структурой и свойствами первых психотропных препаратов, что помогает им в поисках новых лекарственных средств. Это соотношение уточняется в лабораторных условиях, что позволяет определять, имеет ли вновь синтезированное вещество желательный биохимический эффект на необходимые процессы, такие как ингибирование энзимов или блокада рецепторов. Одновременно можно определять побочные эффекты этих препаратов и устранять нежелательные свойства с помощью изменения

химической структуры вещества. После получения достаточной информации о том, что вновь разработанное средство соответствует предложенным критериям включения/исключения, наступает стадия клинических испытаний, на которой определяется наличие у данного препарата ожидаемого терапевтического эффекта. Анализ механизма(ов) действия данного препарата, обеспечиваемый результатами клинических испытаний, позволяет планировать разработку последующих поколений фармакологических средств.

Селективные ингибиторы реаптейка серотонина (такие как флуоксетин, сертралин, пароксетин) и бупропион являются примером производимых в США препаратов, при разработке которых учитывались многочисленные побочные эффекты предшествующих фармакологических средств. Эти препараты, появившиеся в конце 80-х годов, имели очень важное научно-исследовательское и клиническое значение. С исследовательской точки зрения они значительно расширили наши представления о патофизиологии психических расстройств, позволив проверить предположения о биохимических различиях в структуре однородных состояний. Предшествующее поколение психотропных средств не позволяло этого сделать, частично из-за отсутствия направленного действия. К примеру, эффективность применения трициклических антидепрессантов при таких различных расстройствах, как депрессия, состояния паники, энурез, объясняется возможным существованием у них нескольких механизмов действия. Аналогично все трициклические препараты при соответствующем уровне концентрации в крови влияют на механизм обратного захвата как серотонина, так и норадреналина. Попытки разграничить две гипотетически различные формы депрессивного состояния — "адренергическую" и "серотонинергическую" — с помощью этих препаратов были безуспешны в связи с их неспецифическим механизмом действия. Современные препараты классифицируются по такому важному свойству, как средство к той или иной системе, что может служить инструментом в изучении соответствующих проблем нейробиологии.

Эти препараты также имеют следующие клинические преимущества:

- В целом более *безопасны и легче переносятся* больными.
- Имеют более *направленное фармакологическое действие*.
- Позволяют *оценить функциональную целостность* отдельных нейротрансмиттерных систем.

Таким образом, первый этап современной психофармакотерапии (период удачных, интуитивных открытий) предопределил направление ее развития на втором этапе, когда разработка новых лекарственных средств основывается на знаниях о биохимических процессах. Это соответственно ведет нас к следующему

этапу, когда прицельно будут синтезироваться соединения с заданным, узконаправленным действием на вновь открываемые отдельные мельчайшие компоненты структуры нейрона. Появление подобных препаратов позволит разработать экспериментально проверенную схему терапевтических мероприятий. Это предполагает обоснование лекарственных средств первого выбора и при неудовлетворительных результатах или возникновении индивидуальной непереносимости рекомендации наиболее эффективных альтернативных вариантов терапии. Мы надеемся, что наши читатели согласятся с подобными представлениями о развитии психофармакологии и смогут воспользоваться ее достижениями на каждом из упомянутых этапов.

Диагностическая оценка

Процесс диагностики является основой для понимания жалоб, предъявляемых больным, и разработки терапевтических мероприятий. **Поэтому в нашей книге каждому терапевтическому разделу предшествует обсуждение основных психопатологических диагностических категорий (см. Приложение А). В дальнейшем мы будем включать в эти разделы также обсуждение тех факторов, которые часто влияют на оценку эффективности лечения. К ним относятся:**

- *Этап болезни*, на котором проводится лечение.
- *Сложные диагностические вопросы*, такие как сопутствующие психические или соматические заболевания, часто ставящие врача в затруднительное положение.
- *Социально-психологическое воздействие* в той степени, в какой оно может влиять на проявление симптоматики и результативность проводимого лечения.

Наша модель предполагает, что современные представления об этиологии и патофизиологии психических болезней находятся в зачаточном состоянии. **Поэтому уточнение диагностических суждений о состоянии любого**

го больного должно постоянно проводиться на всех этапах терапевтического процесса.

Подобная многократная повторная оценка предполагает дополнительную информацию в рамках катамнестического наблюдения, включая сведения о реакции на проводимую терапию (полная, частичная, недостаточная). Новые диагностические суждения могут также возникать по мере накопления данных в области психофармакологии.

Процесс диагностики включает следующие этапы:

- *Сбор субъективной информации*, получаемой от больного, включая личный и семейный анамнез.
- *Объективные показатели*, включая психический статус больного.
- *Первичная клиническая диагностика*, заканчивающаяся формулировкой предварительного диагноза.
- *Планирование лечения*, включая дальнейшее уточнение диагноза, выбор первоначальной терапевтической стратегии и разъяснение особенностей состояния и тактики лечения больному и его родственникам.

СУБЪЕКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ ДИАГНОСТИКИ

Данный аспект психиатрической оценки предполагает различные источники информации, включая сведения, полученные со слов самого больного, его родственников и знакомых, характеристики и любую предшествующую информацию, в том числе и выписки из предшествующих историй болезни. Существенными являются паспортные данные (возраст, пол, национальность, семейное положение), взаимоотношения в семье, материальные условия, профессия, трудовая занятость в настоящее время, источники доходов. Характер описания больным своего состояния в целом, или так называемые основные жалобы, позволяет оценить последовательность развития болезни и ответить на вопрос, почему именно сейчас больной обратился за помощью. Вслед за этим требуется подробный разбор сведений о предшествующих психических расстройствах и их лечении как у самого больного, так и у его родственников. Аналогично требуется оценка настоящих или перенесенных ранее соматических заболеваний у больного или в его семье, а также выяснение возможного злоупотребления лекарственными препаратами, алкоголем или наркотическими веществами.

ОБЪЕКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ ДИАГНОСТИКИ

Объективные данные включают в себя тщательное соматоневрологическое обследование, дополненное лабораторными данными, такими как общий анализ крови, анализ мочи, рентгенография грудной клетки, электрокардиограмма, исследование крови на содержание фармакологических веществ (см. разд. "Значение лабораторных исследований" данной гл.). Все эти исследования проводятся в обязательном порядке при поступлении в стационар, а в амбулаторных условиях врач может избирательно назначать те из них, которые он считает необходимыми в данный момент.

Оценка психического статуса является наиболее важной частью данного этапа диагностики и позволяет оценить особенности

чувств, поведения и мышления больного в процессе осмотра ("поперечный срез", в отличие от лонгитудинальной оценки динамики состояния). Клиническое наблюдение начинается с оценки *внешнего вида и поведения*, включая *аффект* (т.е. описание эмоциональных реакций по степени их выраженности, качества, соответствия происходящему, продолжительности) и *настроение* (т.е. ведущего эмоционального фона). Необходимо учитывать, что фон настроения и внешние аффективные проявления иногда могут не совпадать и это расхождение между ними создает дополнительные диагностические трудности.

Процесс мышления, включая особенности памяти и ориентировки, отражает индивидуальную способность или неспособность воспринимать идеи, а также логично и понятно их излагать. *Содержание мышления* предполагает оценку существа представлений и умозаключений и их нарушений — навязчивых мыслей, фобий, иллюзий, бредовых идей и галлюцинаций. Оценка *памяти и ориентировки* является принципиально важной для дифференцирования психических и соматоневрологических заболеваний. Достаточно легко можно оценить такие функции памяти, как запоминание текущих событий и хранение информации, а также ориентировку во времени, месте, собственной личности, пространстве и ситуации. Если при этом допустить, что существующий у больного уровень тревоги не влияет на характер ответов, то обнаруживаемые изменения памяти и ориентировки будут указывать на обратимые или необратимые нарушения определенных мозговых функций.

Интеллектуальный уровень данного больного оценивается в контексте социальных условий и полученного им образования. Лучшим способом изучения интеллектуальных особенностей больного и его способности делать практически значимые суждения является моделирование проблемной ситуации, связанной со знакомыми для него жизненными обстоятельствами.

Понятие *самооценки (insight)* может иметь много смысловых уровней. Можно оценивать просто формальные объяснения пациента о

том, как и почему он оказался в данной ситуации. Или же речь может идти о более сложных представлениях личности о причинно-следственных взаимоотношениях, которые привели к возникновению данной ситуации. *Способность к абстрактному мышлению* — это способность к обобщению, которая может быть оценена исходя из того, как человек может находить подобия, толковать поговорки и понимать юмор. В итоге можно сказать, что в оценке психического статуса выделяется несколько аспектов познавательной деятельности. При этом предполагается, что каждый из этих аспектов и его составляющие оцениваются с помощью адекватных методик, не искажающих проявление других психических функций. Подобный подход требуется и при описании личностных особенностей пациента как по субъективной информации, так и по результатам объективного наблюдения эмоций, процессов мышления и поведения.

ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА

Следующим шагом после получения необходимой объективной и субъективной диагностической информации будет установление предварительного диагноза, включая по возможности соображения по каждой из пяти основных осей диагностики (DSM-IV) и дополнительные предложения по дифференциальной диагностике (см. Приложение).

Цели данной диагностической оценки следующие:

- Кратко *сформулировать особенности состояния* больного.
- *Соотнести состояние больного с современными научными представлениями*, что позволяет обосновать соответствующее лечение.
- Указать, к какой категории психопатологических состояний относится данный случай, что *дает возможность для проведения научных исследований*.
- Представить размер *оплаты* предполагаемых услуг.

Основой первичной оценки является *описание феномена* (например, тревога без упоми-

нания этиологических моментов). Эта оценка затем разворачивается в форме *первичного диагностического предположения* (фобическое расстройство) и в виде возможных *дифференциально-диагностических соображений*, требующих дальнейшей разработки (например, исключения гипертиреозидизма, ажитированной депрессии). Таким образом, в практической медицине процесс диагностики напоминает процесс формулирования гипотезы в науке. Значимость диагноза (или гипотезы) тем выше, чем больше сведений из данной истории болезни он учитывает и объясняет (появление симптомов, их дальнейшая динамика, реакция на проводимое лечение). Если лечение, разработанное на основе данного диагноза, не приводит к приемлемым результатам, то такой диагноз должен быть пересмотрен, т.е. точно так же, как в научно-исследовательской работе пересматривается гипотеза.

ПЛАНИРОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

Последним этапом и соответственно вершиной диагностики является разработка плана первичной терапии, включая определение возможной роли психофармакотерапии. Сначала требуется решить вопрос о необходимости дополнительных диагностических сведений. Обычно это предполагает подтверждение уже полученных данных сведениями со слов родственников; назначение дополнительного психологического тестирования и различных дополнительных исследований соматической и неврологической сферы. Все это позволяет уточнять сложившиеся диагностические соображения. Часто возникает ситуация, когда требуется планировать лечение с учетом нескольких заболеваний. В некоторых случаях лечением может являться сама госпитализация, когда больного требуется просто изъять из психотравмирующей ситуации, а щадящая и поддерживающая обстановка в стационаре позволит восстановить его психологическое равновесие. Наиболее часто применяемыми видами терапии являются:

- *Психотерапия* (например, индивидуальная, семейная).

- *Социотерапия* (например, восстановительная, трудовая и др.).
- *Фармакотерапия* (например, анксиолитики, антидепрессанты, антипсихотики).
- *Немедикаментозная биологическая терапия* (например, электросудорожная терапия).

Хотя в данной книге в первую очередь рассматриваются проблемы психофармакотерапии, мы также будем обсуждать и другие виды лечения, поскольку их применение часто является залогом успеха проводимых терапевтических мероприятий.

Диагностические подходы

В настоящее время выбор лечения определяется только существующими клиническими диагностическими категориями. Конечно, в идеале необходимо стремиться к тому, чтобы эти симптомы рассматривались как психические проявления нарушений конкретных функций мозга, а выработка плана лечения исходила бы из представлений об этих измененных процессах.

В этой книге мы пытаемся разработать схему определения первичного лечения и, при его неудовлетворительных результатах, выбора последующих вариантов терапии. Изначально в своих лечебных рекомендациях мы исходим из существующей нозологической диагностики. Мы также будем приводить клинические случаи, которые не могут трактоваться в рамках одной диагностической категории или у которых синдромологически обоснованное лечение оказалось неудачным. Там, где это возможно, мы будем предлагать лечение, основанное на сведениях о патофизиологических механизмах психических расстройств. Эти действенные модели будут основываться на специфике симптоматики и ее реакции на предшествующие терапевтические вмешательства.

Приведенный ниже гипотетический пример демонстрирует возможную ситуацию, когда синдромологический подход себя не оправдывает.

Клинический пример: Больной жалуется на раздражительность и вспыльчивость. Эти симптомы не всегда соответствуют диагностическим

понятиям оси I и II. Клиницист может рассматривать их как проявление циклотимии и предлагает лечение стабилизаторами настроения, такими как литий. При отсутствии результатов целесообразно последующее назначение карбамазепина или вальпроата натрия. Если эти симптомы, несмотря на проводимое лечение, сохраняются, то их, возможно, следует рассматривать как устойчивую дисфорическую симптоматику в рамках дистимии и, следовательно, переходить к назначению ингибиторов обратного захвата серотонина. Тем не менее в подобной ситуации часто случается, что раздражительность и вспыльчивость не только сохраняются, но и продолжают нарастать.

Вот тут, исчерпав существующие варианты терапии, основанные на эмпирическом опыте, следует использовать другой способ логических построений. Хотя клинический опыт долгое время оставался единственным источником информации, мы сейчас приближаемся к тому, что последовательный выбор лекарственной терапии будет опираться на патофизиологические представления. Существуют свидетельства того, что у различных видов млекопитающих контроль за сферой побуждений частично осуществляется через серотониновую систему. Конкретнее можно сказать, что серотонин влияет на функцию миндалевидной и септально-гиппокампной формаций, вероятно, через систему 5-HT_{1A} рецепторов, локализирующихся в этой области. Также имеются сведения о низком уровне 5-гидроксииндолацетатной кислоты (5-HIAA) в спинномозговой жидкости у людей с повышенной импульсивностью. Говоря об устойчивых к лечению больных с явлениями импульсивности и вспыльчивости, мы можем отметить патофизиологическую роль снижения уровня серотонина. В описанной ситуации эта гипотеза может быть проверена и одновременно может служить отправной точкой для патофизиологического обоснования специфического лечения. Таким образом, следующим шагом может быть использование 5-HT_{1A} агониста (например, буспирона), хотя в настоящее время еще недостаточно накоплено клинических данных о том, что подобные лекарства обладают антиагрессивным действием.

Обучение больного

Успех планируемого лечения в огромной степени зависит от обучения как больного, так и членов его семьи. Опытный врач как хороший учитель должен:

- *Общаться с больным на уровне, доступном его пониманию.*

- Пояснять свои действия и выводы с точки зрения *существующих теоретических представлений* (независимо от истинности этой теории в дальнейшем!).
- Максимально способствовать тому, чтобы больной был *активным участником* лечебного процесса.

Значение лабораторных исследований

Интерес к выяснению нейробиологического субстрата психической патологии возрастает параллельно с повышением эффективности биологической терапии, что в свою очередь ведет к возрастанию роли лабораторных исследований в оценке состояния больного. Конечно, инструментальные методы никогда не заменят собой клиническую диагностику (будь то в психиатрии или в любой другой области медицины), но они могут играть существенную роль в случае:

- выявления и количественной оценки *биологических факторов*, ассоциируемых с различными психическими расстройствами;
- выбора *возможных вариантов терапии*;
- наблюдения за *клинической реакцией* на лечение.

В данной главе приводится обзор существующих стандартных методов диагностики состояния психически больного, перечисляются наиболее часто применяемые методы исследования в клинических и научных учреждениях и обсуждается роль лабораторных исследований в оценке качества лечения (например, лекарственный мониторинг) [1-3].

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Общими принципами исследования являются:

- *Подробное соматическое исследование*, которое может выявить ранее не замеченные проблемы с физическим здоровьем; новые, не связанные с предыдущими соматические про-

блемы; диагностические ошибки или осложнения лечения различными психотропными препаратами.

- *Исключение лишних тестовых "батарей" с ограниченными клиническими возможностями.* Вместо этого целесообразно использовать определенные лабораторные методики в сопоставлении с историей болезни и оценкой соматического состояния.
- Ориентированность на *ключевые признаки и симптомы, которые могут указывать на необходимость определенных дополнительных исследований* (например, имеющиеся указания на рекуррентное или хроническое течение соматического заболевания, соматические симптомы, имеющие прогностическое значение, наличие в психическом статусе больного признаков органического психического заболевания, указания на заболевание наркологического профиля и др.).
- Обязательность проведения исследований при определенных видах лечения, которые требуют лабораторного контроля (например, применение препаратов лития, электросудорожная терапия и др.).

ИССЛЕДОВАНИЯ, КОТОРЫЕ ПРОВОДЯТСЯ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР

Контрольный набор исследований для оценки общего соматического состояния больного приведен в табл. 1.3. В табл. 1.4 перечислены дополнительные лабораторные и диагности-

Таблица 1.3.
Обязательные исследования при поступлении в стационар

Общий анализ крови
Исследование химического состава крови
Исследование тиреоидной функции
Определение концентрации витамина В12 и уровня фолиевой кислоты в эритроцитах и сыворотке крови
Контрольные анализы на сифилис
Общий анализ мочи
Электрокардиограмма
Рентгенография грудной клетки

Адаптировано по: Israni TH, Janicak RG. Laboratory assessment in psychiatry. In: Flaherty J, Davis JM, Janicak PG, eds. Psychiatry: diagnosis and therapy. 2nd ed. Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1993; 30-39.

Таблица 1.4.
Дополнительные исследования

Рентгенография костей черепа, компьютерная томография, МРТ
Электроэнцефалография, исследование вызванных потенциалов мозга
Токсикологический контроль, анализ на присутствие тяжелых металлов, определение концентрации лекарств в крови, контроль на наличие алкоголя в крови и выдыхаемом воздухе
СОЭ
Люмбальная пункция с исследованием спинномозговой жидкости
Определение церулоплазмينا в сыворотке крови
Контрольные анализы на СПИД
Определение антинуклеарных антител
Monospot тест
Гемокультура
Тест на беременность
Кожная проба на туберкулез/бруцеллез
Анализ мочи на осмотическую концентрацию и на порфирию
Анализ кала на скрытую кровь
Полисомнография, исследование ночного кровенаполнения полового члена

Адаптировано по: Israni TH, Janicak RG. Laboratory assessment in psychiatry. In: Flaherty J, Davis JM, Janicak PG, eds. Psychiatry: diagnosis and therapy. 2nd ed. Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1993; 30-39.

ческие исследования, которые могут потребоваться при обнаружении в анамнезе, соматическом статусе или в результатах первичных лабораторных исследований определенных указаний на возможное соматическое расстрой-

ство. В табл. 1.5 приведены данные лабораторных исследований, которые чаще всего применяются при определенных клинических условиях.

Таблица 1.5.
Комплексные лабораторные исследования, рекомендуемые при определенных клинических условиях

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО
ВОЗРАСТА**

Развернутый общий анализ крови (включая содержание гемоглобина, СОЭ, общее количество лейкоцитов с лейкоцитарной формулой)
Определение концентрации витамина В12 и уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови
Полный биохимический анализ крови (включая содержание электролитов — натрий, калий, углекислота; сахара крови; азота мочевины и креатинина)
Функциональные пробы печени
Исследование тиреотропной функции
Серологическая проба на сифилис
Общий анализ мочи
Люмбальная пункция
Рентгенография грудной клетки
Электрокардиограмма
Рентгенография костей черепа, при необходимости электроэнцефалография
Компьютерная томография по показаниям

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА НАРКОЗАВИСИМОСТЬ**

Определение концентрации алкоголя в выдыхаемом воздухе
Определение концентрации алкоголя в крови
Содержание лекарственных средств в моче
Газовая хроматография — масспектроскопия (GC-MS)

**ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ
ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ЛИТИЯ**

Развернутая формула крови
Определение электролитов сыворотки крови
Содержание азота мочевины и креатинина в крови
Исследование тиреоидной функции
Общий анализ мочи
Электрокардиограмма
Тест на беременность

**ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ
ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ**

Развернутая формула крови (включая определение гемоглобина)
Исследование химического состава крови
Рентгенография грудной клетки, рентгенография позвоночника (при наличии показаний)
Общий анализ мочи
Электрокардиограмма

Адаптировано по: Israni TH, Janicak RG. Laboratory assessment in psychiatry. In: Flaherty J, Davis JM, Janicak PG, eds. Psychiatry: diagnosis and therapy. 2nd ed. Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1993; 30-39.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В области диагностики психических заболеваний не существует убедительных данных о специфических для конкретной болезни отклонениях в лабораторных показателях, так же, как и корреляций между этими данными и показаниями для того или иного способа лечения. Тем не менее можно связывать конкретные заболевания и определенные способы исследования, возможно, имеющие отношение к патогенетическим и этиологическим факторам. Биологические маркеры могут быть "синдромо-специфичными" и иметь вспомогательную роль в процессе диагностики определенных психических заболеваний, а также могут использоваться для оценки терапевтической динамики болезненного состояния. С другой стороны, некоторые показатели могут быть маркерами индивидуальной уязвимости.

Нейроэндокринные тесты

Изменения в основных процессах гормональной регуляции, которая чаще всего связывается с лимбико-гипоталамо-гипофизарной осью, могут служить косвенными показателями при основных психических заболеваниях. Это относится как к показателям базальной концентрации гормонов, так и к их реакции на фармакологическое воздействие. Не менее важно отметить, что эндокринные заболевания могут сопровождаться психическими расстройствами (например, симптомы мании при гипертиреозе, тяжелая депрессия при гиперкортицизме, психотические симптомы, связанные с синдромом Кушинга). Ниже мы приводим описания тестов, которые наиболее широко применяются в практике.

Тест дексаметазоновой супрессии

В процессе теста дексаметазоновой супрессии (ТДС) назначают перорально 1,0 мг дексаметазона в 11 ч вечера. При стационарном обследовании анализ крови берется на следующий день обычно в 8:00, в 16:00 и в 23:00, а в амбулаторных условиях ограничиваются обычно одним анализом в 16:00. Затем в набранных

порциях определяется уровень концентрации кортизола. В норме единичная доза дексаметазона в 1 мг, принятая в 11 ч вечера, вызывает в течение последующих 24 ч снижение уровня выделения кортизола до концентрации не выше 5 мкг/дл. При определении более высокого уровня, чем этот, можно говорить об отсутствии подавления или позитивном результате теста. Тем не менее, исходя из различных вариантов трактовки данного метода, любая концентрация в диапазоне от 4 до 7 мкг/дл должна интерпретироваться с осторожностью. Результаты ТДС, выходящие за пределы нормы, совпадают с высокой вероятностью формирования депрессивного состояния или, как минимум, депрессивного компонента другого заболевания. Тем не менее из-за недостаточной специфичности он не может применяться как диагностический тест (положительная реакция на тест обнаруживается только у 45-50% депрессивных больных). Он не может также использоваться как один из инструментов скрининга, так как примерно у 7% людей в общей популяции и 19% больных с острыми психотическими состояниями отсутствует реакция подавления кортизола [4, 5]. Некоторые данные свидетельствуют, что отсутствие нормальной реакции на тест после проведенной биологической терапии депрессии указывают на высокую вероятность последующего обострения [6,7]. Эта закономерность, при условии ее дальнейшего подтверждения, может найти широкое применение в клинической психиатрии. В табл. 1.6 перечисляются причины и состояния, при которых происходит извращение позитивной и негативной реакции на ТДС.

Тест стимуляции секреции тиротропин-рилизинг гормона

Натощак приблизительно в 8:30 утра производится внутривенный забор крови. Спустя полчаса определяются различные показатели тиреоидной функции, включая концентрацию тиротропного гормона (ТТГ). В 9:00 больному вводят синтетический тиротропин-рилизинг гормон (обычно это доза в 500 мкг, вводимая в течение 0,5 мин). После введения могут возникнуть преходящие побочные эффекты: отдель-

Таблица 1.6.
Основные причины
извращения негативной
и позитивной реакций на ТДС

Извращение позитивной реакции	Извращение негативной реакции
Беременность	Болезнь Аддисона
Ожирение	Гипопитуитаризм
Потеря в весе или недоедание	Медленный метаболизм
Алкоголизм/синдром отмены	дексаметазона
Инфекционные заболевания	Лекарственные вещества
Травма	экзогенные кортикосте- роиды
Сахарный диабет	индометацин
Карцинома	большие дозы бензоди- азепинов
Синдром Кушинга	большие дозы ципро- гептадина
Нервная анорексия	
Заболевания сердца и почек	
Церебрально-сосудистые за- болевания	
Состояние отмены нейро- лептиков	
Височная эпилепсия	
Лекарственные вещества	
эстрогены	
наркотические препараты	
противосудорожные пре- параты	

Адаптировано по: Kirsh DG. *Medical assessment and lab testing in psychiatry*. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive text book of psychiatry*, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989; 525-533.

ные симптомы со стороны желудочно-кишечной сферы и мочеполовой сферы, прилив жара, сухость или металлический привкус во рту, чувство стеснения в груди. Спустя 15, 30, 60 и 90 мин проводится забор крови для определения концентрации тиреотропного гормона.

В результате этого в норме происходит увеличение концентрации тиреотропного гормона в плазме крови на 0,000005-0,000015 мкг/мл выше исходного уровня.

Превышение исходного уровня меньше чем на 0,000005 мкг/мл обычно считается ослабленным (некоторые рекомендуют считать ослабленным превышение до 0,000007 мкг/мл) и может соответствовать выраженному депрессивному состоянию. Отклонения от значений нормы при данном тесте обнаруживается приблизительно у 25% больных с депрессивными состояниями. Ослабленная реакция ТТГ (особенно сочетающаяся с извращенной реакцией на ТДС) может дополнительно подтвер-

дить диагноз депрессивного состояния при проведении дифференциальной диагностики и тем самым подтвердить целесообразность продолжения терапии антидепрессантами. Увеличение исходного уровня ТТГ или так называемая "усиленная" ТТГ реакция (более чем на 0,000030 мкг/мл) в сочетании с другими показателями тиреоидной функции позволяет дифференцировать больных с гипотиреозом, у которых депрессивная симптоматика может маскировать другие проявления основного заболевания. Этим больным может быть с успехом назначена гормональная (тиреоидная) заместительная терапия.

Другие нейроэндокринные тесты

К НИМ ОТНОСЯТСЯ:

- *Ослабление реакции гормона роста* на различные раздражители, такие как инсулиновая гипогликемия, L-допа, 5-гидрокситраптамин, апоморфин, d-амфетамин, клонидин, релизинг-фактор гормона роста и тиреоидин. Положительная реакция гормона роста на введение клонидина постоянно отмечается различными исследователями. С помощью этого теста измеряется чувствительность α_2 -адренергических рецепторов, которая может служить одним из маркеров депрессивного состояния.
- *Ослабление реакции пролактина* на такие вещества, как фенфлурамин метадон и L-трип-тофан, связано с возможным недостатком серотонина при депрессии.
- Измерение концентрации *мелатонина* в плазме крови и концентрации в моче его основного метаболита — 6-гидроксимелатонина — используется при исследовании показателей функционирования норадренергической системы в связи с проведением антидепрессивной терапии.

Биохимические маркеры

К настоящему времени накоплено немало научных данных о различных изменениях в деятельности нейротрансмиттеров и/или их метаболитов, но по-прежнему не существует связанной с этим надежной лабораторной методики, которая могла бы использоваться в процессе

диагностики или терапии (см. разд. "Механизм действия" гл. 7). К наиболее существенным находкам можно отнести:

- Связь импульсивной агрессивности или суицидального поведения (или того и другого вместе) со снижением уровня концентрации метаболита серотонина — *5-НЛАА в спинномозговой жидкости*.
- Преимущественно у больных с биполярным расстройством (в депрессивной фазе) обнаруживается, низкий уровень *содержания в суточном анализе мочи метаболита норадреналина—3-метокси-4-гидроксифенилгликоля*.

Маркеры в периферических тканях включают биомолекулярные комплексы (рецепторы) с высоким молекулярным весом и ферментные системы. Они могут исследоваться вне пределов ЦНС (например, в тромбоцитах, лимфоцитах, кожных фибробластах и эритроцитах), при этом считается, что они отражают активность нейронов ЦНС. К наиболее интересным открытиям относятся:

- Увеличение количества α_2 -адренергических рецепторов в тромбоцитах при состоянии депрессии.
- Уменьшение количества β -адренергических рецепторных соединений на поверхности лимфоцитарных клеток при аффективной патологии.
- Существенное уменьшение мест связывания ^3H -имипрамина в тромбоцитах больных с депрессивными и обсессивно-компульсивными состояниями.
- Увеличение количества 5-НТ^А рецепторов в тромбоцитах у суицидальных больных независимо от диагноза [8].

Генетические маркеры

Явные хромосомные отклонения могут указывать на различные типы отставания в умственном развитии, например, в таких случаях, как синдром Дауна (трисомия по 21-й хромосоме) или синдром ломкой X-хромосомы. Методы молекулярной генетики позволяют оценить специфическую последовательность дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) или различия в

протяженности отдельных фрагментов в генах больных с отдельными психическими заболеваниями и здоровых лиц, составляющих контрольную группу. Также используется изучение *специфических подтипов человеческих лимфоцитарных антигенов*. В генетических исследованиях по проблеме сцепления генов предпринимается попытка увязать хромосомные локусы с определенными психическими заболеваниями (например, 4-я хромосома и болезнь Гентингтона, 14-я, 19-я и 21-я хромосомы и болезнь Альцгеймера). Далее можно отметить существование противоречивых данных о роли X-хромосомы или 11-й хромосомы при биполярном расстройстве. Обнаруживаемые при аффективной патологии высокие соотношения между концентрацией лития в эритроцитах и плазме крови и высокая плотность мускариновых ацетилхолиновых рецепторов могут служить потенциальными маркерами при выделении гена, в особенности в случае уже известного локуса в той или иной хромосоме.

Методы получения изображения головного мозга (brain imaging)

Для клинической психиатрии методы отображения структуры мозга предлагают незначительное количество информации, в основном используемой в дифференциально-диагностических целях [9]. Однако эти данные являются бесценными для экспериментальной науки, так как позволяют установить связь между нейронатомоической локализацией и патофизиологическими процессами.

Практический врач-психиатр при проведении этих методов исследования желает получить ответы на следующие вопросы:

- Можно ли прийти к *диагностическому заключению* только на основе функциональных изображений мозга, и можно ли с помощью периодически повторяемых исследований оценить динамику болезни вне лечения или на фоне проводимой терапии?
- Позволяют ли функциональные изображения мозга *определять участки головного мозга*,

ответственные за возникновение конкретных симптомов (например, галлюцинаций)?

- Возможно ли с помощью функциональных изображений мозга уточнять *биохимические характеристики* психических заболеваний?
- Можно ли на основе данных функциональных изображений мозга строить *тактику лечения* (включая вид препарата и его дозировку), а также предсказать терапевтическую эффективность лечения?

В журнале "Nature", например, говорится, что с помощью позитрон-эмиссионной томографии можно оценить повышение активности в отделах головного мозга у больных шизофренией во время слуховых галлюцинаций [10]. Другим примером является демонстрация на серии позитрон-эмиссионных томограмм связывания 80% D₂ рецепторов в процессе антипсихотической терапии [11]. Такие же результаты были получены при проведении компьютерной томографии излучения единичных фотонов [12]. Существуют определенные сложности, препятствующие внедрению этих методов в широкую практику, к ним относятся:

- *Многочисленность* этапов исследования этими методами.
- Анализ предполагает использование статистических методов, которые *чрезмерно упрощают* получаемую картину.
- Данные могут быть получены при различных функциональных состояниях — *в покое или в состоянии ответа* на стимулы, имитирующем болезненные изменения.

Компьютерная томография

В клинике данные компьютерной томографии в основном используются для исключения возможных органических изменений ЦНС, которые могут лежать в основе психического расстройства (или видоизменять его). Ее рекомендуется проводить в случаях:

- *первичного эпизода* психотического, аффективного или личностного расстройства в возрасте после 40 лет;
- *появления патологических движений*;
- *делирия или состояния слабоумия* неясной этиологии;

- продолжительного кататонического состояния;
- *нервной анорексии*.

Однако абсолютными показаниями является наличие очаговой симптоматики и/или морфологические повреждения, обнаруживаемые при неконтрастном исследовании. Обнаруженные особенности включают:

- *Реверсивную церебральную асимметрию* у больных шизофренией.
- *Мозжечковую атрофию, расширение третьего желудочка и высокий показатель соотношения объема желудочков к объему мозга* у больных с длительным течением шизофрении.
- Обратная зависимость между *расширением желудочков и качеством реакции на проводимое лечение антипсихотиками* у больных с длительным течением шизофрении.
- *Корковая атрофия*, проявляющаяся расширением мозговых извилин, у больных с длительным течением шизофрении.

В дополнение к этому патологические изменения обнаруживаются при депрессивных состояниях, алкоголизме, болезни Альцгеймера, мультиинфарктном слабоумии. Важно отметить, что это в основном статистические данные, полученные в научно-исследовательских психиатрических учреждениях. Однако компьютерная томография не является достаточно точным и специфическим исследованием для того, чтобы широко использоваться как диагностический инструмент в клинической практике.

Магнитно-резонансное исследование

Магнитно-резонансная томография (МРТ) использует магнитное поле для определения частоты резонанса составляющих химического элемента в различных тканях тела. Резонансные характеристики различных тканей мозга записываются для создания очень тонкой, детализированной картины структуры мозга. Значение этого метода исследования в диагностике первичных атрофических деменций (таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Пика) является общепризнанным. В дополнение к этому совре-

менные исследования показывают наличие у больных шизофренией уменьшения размеров лобных долей, расширения желудочков (в особенности лобных ответвлений) и патологии в темпоралимбической зоне, включая частичное недоразвитие мозолистого тела.

Возможными преимуществами магнитно-резонансного исследования по отношению к компьютерной томографии являются:

- *Изображение во всех плоскостях*, включая сагитальную и венечную, дополнительно к поперечному срезу.
- *Более высокая разрешающая способность* при изображении структуры ткани.
- *Лучшее различение* белого и серого вещества мозга.
- *Повреждения* при демиелинизирующих заболеваниях (например, рассеянный склероз) *видны более четко*, что способствует более раннему выявлению болезни.
- *Отличное изображение гипофизарной области и задней черепной ямки.*
- *Возможность измерения физиологических переменных.*

Тем не менее в клинической практике чаще используется компьютерная томография как менее громоздкая, безопасная, относительно более удобная и дешевая. Особенно следует иметь в виду, что компьютерная томография считается ценным диагностическим методом при исследовании больных, у которых в анамнезе есть указания на черепно-мозговую травму или субарахноидальную гематому.

Магнитно-резонансная спектроскопия

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) обеспечивает возможность неинвазивного и радиационно безопасного измерения различных нейротрансмиттерных систем в ЦНС, в том числе таких, в состав которых входит холин. Например, известны сообщения об измерении концентрации холина в подкорковых ядрах у больных пожилого возраста, страдающих депрессивными расстройствами до и после лечения, а также у нелеченных депрессивных больных молодого возраста [13-15]. В одной из публикаций указывается на повышение уровня

концентрации холина при депрессии, который возвращается к норме в процессе лечения.

В целом МРТ и МРС являются информативными способами неинвазивного исследования анатомических и биологических функций при различных состояниях и объективного изучения действия фармакологических средств.

Другие способы изображения структуры мозга

Другие методики в основном применяются в научных исследованиях и мало используются в практике психиатрической диагностики и лечения.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

ПЭТ обеспечивает изображение функционального состояния мозга и является особенно многообещающим методом при исследовании нейротрансмиттерных систем. Вещество, излучающее позитроны (флуорин-18, карбон-14, карбон-11), включается в биологическое соединение (например, D-глюкозу), которое затем вводится внутривенно. Затем картируется распределение этого вещества в различных отделах мозга как в состоянии покоя, так и в процессе выполнения пациентом специфических заданий. Этот метод может также использоваться при изучении чувствительности рецепторов в определенных зонах.

С помощью этого метода были обнаружены следующие важные данные:

- Уменьшение интенсивности *префронтального метаболизма* при шизофрении.
- Увеличение *уровня метаболизма* в базальных ганглиях и орбитальных зонах коры лобных долей у больных с обсессивно-компульсивными состояниями.
- Блокада нейролептиками *D₂ рецепторов* у больных шизофренией.

Компьютерная томография излучения единичных фотонов

Этот метод позволяет измерять внутримозговой кровоток в процессе активации определенных участков мозга при выполнении испытуемым

заданий в ходе эксперимента (например, Висконсинский тест). Так же, как и предыдущий, этот метод позволяет получать изображение как корковых зон, так и подкорковых образований. Хотя эти изображения не столь четки как при ПЭТ, но томография излучения единичных фотонов предлагает более дешевый способ изучения мозговых функций.

Обе последние методики показали характерную особенность уменьшения кровоснабжения задней височно-теменной зоны при болезни Альцгеймера.

Методики картирования местного мозгового кровотока

Подобные методики картирования используют пробы с радиоизотопами (например, ксенон-13) для получения изображений кровенаполнения мозговых структур. В общем они подтвердили наличие дисфункции в префронтальных участках коры головного мозга при шизофрении.

Нейрофизиологические исследования

Электроэнцефалограмма

Электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование показано при проведении дифференциальной диагностики между некоторыми психическими расстройствами органического происхождения и идиопатическими психиатрическими синдромами, а также для уточнения места поражения при фокальных расстройствах коры головного мозга [16,17]. У некоторых больных с предположительным диагнозом шизофрении и наличием в клинической картине эпизодических пароксизмальных психопатологических состояний с помощью ЭЭГ с дополнительным носоглоточным отведением в состоянии депривации сна можно исключить эпилептиформное расстройство, которое могло бы лежать в основе или влиять на характер проявления психической симптоматики. Обычно ЭЭГ-исследование назначается больным молодого возраста (в частности, до 25 лет) с первичным психотическим эпизодом или больным с указанием в анамнезе на черепно-мозговую травму либо нев-

рологические расстройства (нарушения сознания, нейроинфекции, осложнения в перинатальном периоде, судорожные приступы, сосудистые мозговые кризы). Преимуществом ЭЭГ является безопасность, относительная дешевизна и то, что она не создает неудобства для больного. Информативность ЭЭГ в ряде случаев бывает ограничена, в частности:

- Результаты энцефалографии, соответствующие представлениям о нормальной картине, *не обязательно означают отсутствие органического заболевания или эпилепсии.*
- *Электросудорожная терапия или применение психотропных препаратов* влияют на результаты ЭЭГ, подчас затрудняя ее расшифровку.
- *Выборочные исследования могут допускать ошибки*, так как пароксизмальная электрическая активность во время проведения ЭЭГ может и не возникать. В этих случаях целесообразно проведение ЭЭГ в состоянии депривации сна или 24-часовое амбулаторное ЭЭГ-исследование.

Иногда проводится видеозапись, которая позволяет уточнять характер судорог (эпилептические или психогенные) и регистрировать психопатологические знаки, сопровождающие отклонения в электрической активности.

Изменения на ЭЭГ при таких идиопатических синдромах, которые наблюдаются в рамках шизофрении, депрессивного расстройства, не носят специфического характера, что не позволяет говорить о существовании специфических нейрофизиологических маркеров этих заболеваний. У психически больных отмечается повышенная чувствительность к различным методам стимуляции при проведении ЭЭГ:

- Депривации сна.
- Провокации световыми стимулами с помощью лампы-вспышки.
- Гипервентиляции.

Таким образом, до сих пор не предложено специфических показателей ЭЭГ, которые могут быть использованы для уточнения диагностики определенных психических состояний.

Компьютерное топографическое картирование данных электроэнцефалографии

Этот метод, как и другие способы отображения электрической активности мозга, предполагает запись электрической активности коры головного мозга в определенных частотных диапазонах с дальнейшим графическим изображением в двух измерениях и цветовой кодировкой. Данная методика в основном используется в психофармакологических и нейрофизиологических научных исследованиях.

Полисомнография

Полисомнография (ПСГ) является методом мониторинга сна, при котором проводится одновременная запись различных физиологических параметров (обычно в ночное время). Это исследование включает следующие методики: ЭЭГ, электромиографию (ЭМГ), запись быстрого движения глаз (REM-фаза сна), регистрация ночного кровенаполнения полового члена, оценка проходимости дыхательных путей и регистрация основных функциональных показателей.

Обычно подобные исследования записываются на 12-16-канальный полиграф. Полученные данные могут использоваться:

- Для изучения и диагностики *расстройств сна*, в частности ночного апноэ и нарколепсии.
- Для научных исследований *депрессивных состояний* (чувствительность и латентность фазы быстрого движения глаз, общая продолжительность сна).
- Для изучения синдрома отмены при *алкоголизме и токсикоманиях*.
- Для дифференциальной диагностики функциональных и органических причин *импотенции* с помощью методики регистрации ночного кровенаполнения полового члена.

Исследование вызванных потенциалов мозга

Это методика записи электрофизиологической активности с порядком записи, исчисляемым миллисекундами, в отличие от других методик для получения изображений мозга с порядком записи в минутах, как, например, при позитрон-

эмиссионной томографии. Потенциалы вызываются в определенных зонах коры головного мозга (например, зрительная, слуховая, соматосенсорная) с помощью сенсорной стимуляции прерывистого типа (например, вспышки света). Эти потенциалы позволяют дифференцировать определенные органические и функциональные заболевания (например, зрительные вызванные потенциалы у больных с подозрением на истерическую слепоту), а также выявлять демиелинизирующие заболевания, такие как рассеянный склероз. До настоящего времени вызванные потенциалы в основном использовались для изучения биологических маркеров. Например, в некоторых исследованиях были обнаружены низкоамплитудные запаздывающие (более чем на 250 мс) слуховые вызванные потенциалы ствола мозга у больных шизофренией, что может свидетельствовать о нарушении процессов внимания.

Другие методики

Электроретинограмма (ЭРГ) отражает функционирование центральной дофаминергической системы. Отклонения в плавном выполнении *следающего движения глаз* может являться маркером психотического состояния. При подозрении на такие заболевания, как миопатии или периферические нейропатии, рекомендовано применять *электромиографию и исследования нервной проводимости*. *Магнитоэнцефалография* (МЭГ) является неинвазивной методикой, позволяющей измерять слабые магнитные поля, возникающие в процессе электрофизиологической активности мозга (включая глубокие подкорковые области) с последующим переводом их в электрические сигналы, которые и регистрируются. Эта методика является очень многообещающей для проведения научных исследований в неврологии.

Лекарственный мониторинг

Для лекарственной терапии идеальным является достижение максимального терапевтического эффекта при сведении к минимуму возможного побочного действия препаратов. Во многих отраслях медицины оптимальным путем

достижения этой цели является не контроль дозировки препарата, а контроль уровня концентрации лекарств в плазме крови [18]. Хотя это и не является общепринятой практикой в психиатрии, такой контроль осуществляется при проведении терапии препаратами лития, карбамазепином, вальпроевой кислотой, а также некоторыми антидепрессантами. Для большинства психоактивных веществ этот подход все еще остается преимущественно экспериментальным. Считается, что данный метод наиболее целесообразен в случае неадекватной терапевтической реакции или при возникновении непредвиденных осложнений. В этом разделе мы рассматриваем следующие аспекты применения лекарственного мониторинга:

- *Теоретические основы* взаимоотношения между уровнем концентрации лекарства в крови и клинической реакцией на проводимое лечение.
- Существующие *методологические затруднения* в интерпретации данных о соотношении концентрации препарата в крови и клинической реакции на его применение.
- Оценка *клинической целесообразности* применения лекарственного мониторинга на основе результатов весомых научных исследований.

Теоретическое обоснование

Необходимость в мониторинге уровня содержания лекарственного средства в плазме крови отпала бы сама собой, если бы фармакологическое действие проявлялось мгновенно после введения препарата.

Например, клиническая реакция на применение антипсихотического средства проявляется спустя несколько недель, поэтому увеличение дозы каждые несколько дней без учета времени запаздывания клинической реакции может приводить к передозировке препарата. В основном доза препарата меняется в зависимости от клинической реакции, но знания о минимально эффективном уровне помогли бы избежать ненужной передозировки. Основные представления о минимально эффективной дозировке получают из данных исследований терапевти-

ческой реакции при использовании фиксированных дозировок. Но поскольку существуют данные о положительной корреляции между достигнутым уровнем концентрации препарата в плазме крови и необходимой его дозировкой, то исследования концентрации лекарственных веществ в крови могут способствовать выработке представлений об эффективных дозировках лекарств, т. е. можно рассчитать среднюю дозировку, необходимую для достижения определенного уровня концентрации препарата. Другими словами, данные о концентрации препарата в плазме крови могут быть удобным инструментом для регулирования дозировки лекарств.

Представления о взаимоотношении между уровнем концентрации препарата в крови и клинической реакцией на него основываются на следующих допущениях:

- *Уровень оптимальной концентрации* соответствует получению максимально возможной фармакологической реакции.
- Существует взаимосвязь между уровнем *концентрации препарата и точкой приложения его действия*.
- Фармакогенетические и экзогенные факторы создают *индивидуальные различия* в количестве антипсихотического препарата, достигающего рецептора нервной клетки.

При слишком низких концентрациях реакция отсутствует, а по достижении порогового уровня концентрации начинается резкое нарастание терапевтической реакции. При проявлении максимального фармакологического ответа дальнейшее нарастание концентрации не ведет к усилению реакции. Таким образом, зависимость между уровнем концентрации препарата и клинической реакцией на него можно изобразить в виде сигмоидальной кривой. С дальнейшим нарастанием концентрации различные побочные эффекты этого препарата могут становиться более выраженными. Итак, если говорить о взаимоотношениях качества клинического ответа и концентрации препарата, то можно их представить в виде перевернутой буквы U, графически отображающей так называемое "терапевтическое окно" — диапазон наиболее благоприятного терапевтического

действия. Для большинства препаратов верхняя граница терапевтического окна характеризует их токсичность. Гипотетически некоторые препараты при высоких концентрациях теряют клиническую эффективность, связанную с их действием на различные рецепторы. Однако единственным доказательством этой точки зрения до настоящего времени был только один препарат — антидепрессант нортриптилин. Но даже и в этом случае имеющиеся данные явно недостаточны. В принципе при высоких концентрациях для препаратов, не имеющих выраженной токсичности, зависимость между уровнем концентрации в крови и клинической эффективностью обретает характер кривой типа плато.

Методологические аспекты

Некоторые методологические вопросы затрудняют интерпретацию взаимоотношений между уровнем концентрации препарата в крови и клинической реакцией на этот препарат и тем самым ограничивают возможность практического использования этих данных [19]. Эти проблемы могут быть объединены в следующие группы:

- Определение дозировок.
- Выбор методик исследования.
- Определение популяции больных.
- Разработка схемы научного исследования.

Определение дозировок

При изучении взаимоотношений между уровнем концентрации в крови и клинической реакцией наиболее коварной методологической ошибкой является преждевременное наращивание дозировок до того, как у больного еще не проявилась клиническая реакция. Соответственно нижняя граница терапевтического окна часто пропускается, так как назначения пациенту не поддерживаются на низких дозировках достаточное время для того, чтобы констатировать неэффективность данной дозировки. Кроме того, положительная динамика симптоматики у больного может происходить намного медленнее, чем темпы наращивания дозировок. Поэтому неко-

торые больные, у которых отмечено улучшение состояния на относительно высоких дозировках, на самом деле могли проявить эту реакцию на более низких дозировках, если бы они подерживались более продолжительное время.

Для иллюстрации рассмотрим два примера больных с недостаточной терапевтической реакцией. В первом случае у больного в начале наблюдается недостаточная реакция в связи с низким уровнем концентрации препарата в плазме крови. Концентрация будет повышаться по мере увеличения дозировки и может достигнуть уровня необходимого для клинической реакции. Но если врач начинает увеличивать дозировку слишком быстро, то минимальный уровень терапевтически эффективной концентрации будет пропущен. Во втором примере концентрация препарата в крови достаточная, но у больного наблюдается резистентность к проводимой терапии. При увеличении дозировки повышается уровень концентрации препарата, однако клиническое состояние больного остается без изменений. Подобная проблема может быть исследована следующим образом. Больному сразу же при поступлении назначается определенная доза препарата (высокая, средняя или низкая) с учетом тяжести клинического состояния и поддерживается на одном уровне до конца проведения исследования. Этот метод, хотя и не является, строго говоря, очень точным, но при отсутствии достаточного количества хорошо разработанных исследований может быть вполне пригодным для интерпретации данных о взаимоотношении дозировки и концентрации препарата в крови.

Другим, более качественным научным экспериментом по изучению взаимоотношения уровня концентрации препарата и клинической реакции на него является использование фиксированной дозировки вне зависимости от клинического состояния. Это может быть одна фиксированная дозировка или выборочное назначение нескольких выбранных фиксированных дозировок (по возможности низкая, средняя или высокая) для определения нижней и верхней границ возможного терапевтического окна. После определения границ возможного терапевтического окна по данным различных

исследований с разными фиксированными дозировками целесообразно переходить к этапу, на всем протяжении которого у пациента поддерживается фиксированный уровень концентрации препарата в плазме крови.

Аналитические методы

Аналитические методики в целом можно подразделить на химические и биологические. Химические методики основываются на использовании физико-химических свойств лекарственных препаратов и в сочетании с некоторыми инструментальными способами, как правило, приспособлены для исследования конкретного соединения или группы сходных соединений. С другой стороны, биологические методы основаны на некоторых аспектах биологического действия лекарств. В большинстве случаев они не определяют концентрацию препарата непосредственно, но оценка действия препарата позволяет судить о достигнутой концентрации. В результате эти методики не позволяют различать химические соединения с аналогичными свойствами биологической активности. Это было установлено в работах по исследованию антипсихотических препаратов с использованием метода радиорецепторного анализа (РРА) лекарственного вещества. Javaid и другие убедительно показали, что результаты химического анализа и РРА в одном и том же заборе крови показывают существенно различные уровни концентрации антипсихотического средства (табл. 1.7). В этом нет ничего удивительного, так как РРА оценивает в том числе и действие фармакологически активных метаболитов. Краткое

описание этих методик и их применения приведено в табл. 1.8. **В настоящее время наиболее широко применяются методики газовой-жидкостной хроматографии (ГЖХ) и жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД).**

В прежние времена традиционные методы забора и хранения крови влияли на результаты измерения концентрации веществ в крови. Так, например, известно, что данные о концентрации антидепрессантов и фенотиазинов в плазме крови оказывались необъективно низкими в результате продолжительного контакта этих соединений с резиновой пробкой в пробирке [20, 21].

Популяция больных

Существуют следующие проблемы в плане определения *популяции больных*:

- *Наличие больных с устойчивостью клинической симптоматики к проводимой терапии.*
- *Негомогенная выборка больных.*
- *Несоблюдение терапевтического режима некоторыми больными, в особенности в амбулаторных условиях.*
- *Недостаточное число больных, отобранных для клинических исследований.*

Схема исследования

Возможны следующие сложности:

- *Неадекватные методы оценки клинического реагирования.*
- *Сочетанное использование различных лекарств в процессе терапии.*

Таблица 1.7.

Уровень концентрации антипсихотических средств по данным газовой-жидкостной хроматографии и радиорецепторного анализа*

Лекарственный препарат	Число больных, представленных в выборке	Газово-жидкостная хроматография, нг/мл	Радиорецепторный анализ, нг/мл
Галоперидол	20	7,2	10,1
Бутаперазин	10	152	201,0
Флуфеназин	20	0,97	7,1
Трифлуоперазин	35	0,7	5,7

* Один и тот же забор крови анализировался с помощью обеих методик.

Воспроизведено по: Javaid J, Pandey GN, Duslak B, et al. Measurement of neuroleptic concentrations by GLC and radioreceptor assay. Commun Psychopharmacol 1980; 4: 467-475.

- Недостаточная *продолжительность периода наблюдения*.
- Разное время суток, определенное для *забора крови*.

Как отмечалось выше, даже при хорошо спланированном исследовании интерпретация ре-

зультатов сопоставления уровня концентрации препарата в плазме крови и клинической реакции на него затрудняется наличием в крови многочисленных активных метаболитов, которые образуются в процессе биотрансформации лекарств —

основного способа выведения большинства психотропных препаратов из организма.

Таблица 1.8.
Методики контроля терапевтического действия лекарств*

Методика	Принцип анализа	Примечания
ХИМИЧЕСКИЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ		
Спектрометрия	Вытяжка лекарственного вещества в органическом растворе исследуется с помощью реакции колориметрии или флуоресценции	При терапевтических концентрациях препарата чувствительность методики посредственная или низкая, специфичность — посредственная или низкая. В настоящее время используется редко
ГЖХ	Химические соединения разделяются между газовой и жидкостной фазами и определяются различными анализаторами. Методика приспособлена под исследование конкретного соединения или группы сходных соединений после их экстракции	Использование специфических анализаторов, таких как анализатор электронного захвата и азотно-фосфорный анализатор, позволяет получить хорошую или отличную чувствительность и специфичность. В большинстве случаев используется во многих лабораториях для обычных исследований.
ЖХВД	Химические соединения разделяются между газовой и жидкостной фазами и определяются различными анализаторами. Методика приспособлена для исследования конкретного соединения или группы сходных соединений после их экстракции.	Использование специфических анализаторов, таких как флуоресцентный и электрохимический анализаторы, позволяет получить хорошую или отличную чувствительность и специфичность. В большинстве случаев используется во многих лабораториях для обычных исследований
ГХ-МС	После экстрагирования химические соединения разделяются с помощью газовой хроматографии и фрагментируются на масс-спектрографии. Каждое соединение дает определенное значение массы фрагмента.	Высоко специфичная методика; слишком дорогостоящая для применения в обычных исследованиях; в основном используется для определения специфичности других методик.
БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ		
РРА	Фармакологический препарат, помеченный радиоизотопом и связанный с рецептором, может быть замещен немеченным химическим соединением с аналогичными характеристиками связывания. Плазму крови можно исследовать без предварительной экстракции.	С помощью этой методики изучается ингибиторное действие препарата; методика проста и достаточно чувствительна, но при этом имеет низкую специфичность. В некоторых лабораториях используется при проведении клинических исследований.
РИА	Приготавливаются антитела на фармакологическое вещество, связанное с белком. Определяется замещение из комплекса антитело-антиген фармакологического вещества, помеченного радиоизотопом. Пробу можно проводить без предварительной экстракции.	Методика чувствительна и проста, но специфичность низкая и зависит от перекрестной реактивности структурно связанных соединений. Применяется в основном в тех лабораториях, в которых налажено производство специфических антител. В настоящее время эти антитела еще не поступают на рынок.

* Воспроизведено по: Javaid JI, Janicak PG, Holland D. Blood level monitoring of antipsychotics and antidepressants. *Psychiatr Med* 1991; 9 (1): 163–187.

Клиническая целесообразность

Данные о значительных различиях уровней концентрации препарата в плазме крови у больных, получающих одинаковые дозировки препарата, послужили основанием для предложений о подборе оптимальной дозы, ориентируясь на данные о клинически эффективной концентрации препарата в крови. Однако для каждого отдельного лекарственного препарата должен быть установлен предполагаемый терапевтический диапазон. Также существует необходимость в серьезных исследованиях для определения обоснованных клинических ограничений. Таким образом, для того чтобы только приблизительно определиться в понятии терапевтического диапазона, требуется еще огромное количество дополнительной информации.

Существующие у больных индивидуальные особенности метаболизма предопределяют широкий разброс в уровнях концентрации психотропных препаратов в плазме крови. Следовательно, для достижения максимального клинического эффекта и сведения побочного действия препарата до минимума врач должен подходить к определению дозировки лекарства строго индивидуально для каждого больного. Для нас вопрос концентрации препарата в крови не сводится к установлению отвлеченных цифровых значений, определяющих верхнюю и нижнюю границы терапевтического окна. Мы считаем, что необходимость в сведениях о концентрации препарата в плазме крови определяется исключительно в контексте клинической целесообразности для конкретного больного. Полученная качественная и количественная информация используется в целях:

- Определения *соблюдения* больным терапевтического режима.
- Оценки *адекватности* лекарственных назначений у больных с отсутствием клинической реакции на проводимую терапию.
- *Улучшения клинической реакции* на проводимое лечение в тех случаях, когда известны данные об оптимальном соотношении концентрации препарата в крови и клинической реакции на него.

- Определения *зависимости* клинической реакции на лекарство от дозировки выбранного препарата.
- Выяснения возможного влияния *взаимодействия* лекарств на состояние устойчивой концентрации препарата в крови.
- Предотвращения *токсического действия* в результате излишне высокого уровня концентрации препарата в крови.
- Обоснования правильности действий врача в *ситуациях, требующих решения юридическим путем.*

Препараты лития

Большинство психиатров знакомы с лабораторными исследованиями при назначении этих препаратов. Для препаратов лития четко установлен достаточно узкий диапазон концентрации в плазме крови [22]. При острых маниакальных состояниях терапевтически эффективный уровень концентрации лития находится в диапазоне от 0,5 до 1,5 мэкв/л. У некоторых больных может отмечаться повышенная чувствительность к препарату вне этого диапазона. Анализ крови на концентрацию лития рекомендуется проводить спустя 4-6 дней (что приблизительно равняется сумме 4-5 периодов полувыведения препарата) после изменения его дозировки или более часто при появлении неожиданных реакций. Забор крови проводится спустя 10-12 ч после последнего приема лекарства.

После купирования острого состояния оптимальный поддерживающий уровень концентрации должен быть не менее 0,8 мэкв/л, а анализ крови на содержание препарата следует делать один раз в 6-12 месяцев или при наличии клинических показаний чаще. Среди других контрольных исследований рекомендуется периодически проводить исследования тиреоидной функции, содержание азота мочевины и креатинина в крови, содержание кальция в крови (поскольку литий может вызывать гипопаратиреозидизм) и ЭЭГ. Исследования тиреоидной и почечной функций проводится приблизительно каждые 6-12 месяцев (см. разд. "Поддерживающее/профилактическое лечение" гл. 10).

Антиконвульсанты

Четкие рекомендации о концентрации антиконвульсантов при лечении психопатологических состояний еще не разработаны. Однако контроль уровня концентрации этих препаратов, как это принято при лечении судорожных расстройств, позволит повысить безопасность (и косвенно эффективность) их применения. Это также позволяет объективизировать правильность выполнения больным терапевтических рекомендаций и выявлять возможную причину токсического действия при сочетанном назначении более чем одного препарата (см. разд. "Альтернативные способы лечения" гл. 10).

Терапевтический диапазон концентрации в крови *карбамазепина* при лечении судорожных расстройств составляет 4-12 мкг/мл. Поскольку при применении карбамазепина упоминается возможное развитие гипопластической анемии и агранулоцитоза необходимо проводить обязательные контрольные гематологические исследования.

Для *вальпроата* еще не определена зависимость между суточной дозировкой, концентрацией препарата в крови и его терапевтической эффективностью. Тем не менее наиболее терапевтически благоприятный уровень концентрации препарата для большинства больных будет находиться в диапазоне от 45 до 125 мкг/мл [23]. Необходимо следить за возможным появлением у больных таких неспецифических симптомов, как общее недомогание, слабость, сонливость, отечность лица, отсутствие аппетита и рвота, которые могут быть показателями токсического действия препарата на печень. Печеночные пробы необходимо проводить до начала терапии и достаточно часто после ее начала, в особенности в течение первых шести месяцев.

Антидепрессанты

Показаниями для определения уровня концентрации антидепрессантов в крови являются:

- Сомнения в плане *соблюдения больным терапевтического режима*.
- *Плохая клиническая реакция* при назначении "адекватных" дозировок препарата, что

поднимает вопрос о возможной необычной индивидуальной фармакокинетике, такой как чрезмерно медленный или интенсивный уровень метаболизма, ведущий к нетипично низкому или высокому уровню концентрации препарата в крови.

- *Побочные реакции* при малых дозировках препарата.
- *Сопутствующая соматическая патология*, назначение препарата в детском, подростковом или пожилом возрасте.
- Проведение *терапии в порядке скорой помощи* с необходимостью максимально быстрого достижения терапевтически эффективного уровня концентрации.

Соответственно подобное исследование поможет определить больного, особенностью которого является быстрый метаболизм, что предполагает назначение более высоких дозировок. Тем не менее не существует убедительных свидетельств о том, что подобный подход может ускорить наступление клинической реакции. Это требует уточнения в контролируемых испытаниях. Более того, существует крайне мало данных о том, что назначение более высоких дозировок препарата укорачивают латентный период его действия (например, метод форсированного назначения дивалпроэкса).

Более детально рассмотрим это в разд. "Фармакокинетика" гл. 7.

Антипсихотические препараты

Четкие рекомендации по измерению терапевтически эффективных концентраций антипсихотических препаратов в крови еще не разработаны. Тем не менее при определенных ситуациях эти исследования могут иметь некоторое значение (например, целесообразно проводить контроль концентрации галоперидола в крови при сочетанной терапии с карбамазепином, поскольку имеются указания на то, что карбамазепин понижает концентрацию галоперидола в крови).

Более детально остановимся на этом в разд. "Фармакокинетика/Уровни концентрации в плазме крови" гл. 5.

Анксиолитики и седативно-снотворные средства

Измерение уровня концентрации анксиолитиков и седативно-снотворных средств в силу широкого терапевтического индекса этих препаратов не является предметом первой необходимости в клинике за исключением случаев возможного злоупотребления, передозировки или непонятного токсического действия.

Имеются некоторые данные о том, что уровень альбипразола в плазме крови, необходимый для купирования панических расстройств, должен быть >40 нг/мл [24] (см. разд. "Побочные эффекты анксиолитических и седативно-снотворных средств" гл. 12).

Резюме

В прошлом многие первооткрыватели в психиатрии пытались соотнести психические симптомы с патологией конкретного мозгового субстрата. Эта традиция находит свое продолжение в использовании наиболее современных методик поиска биологических коррелятов психопатологических проявлений. Это, в свою очередь, ведет к лучшему пониманию причинности и патогенеза, приводя в конечном счете к разработке более специфичных методов лечения. Лабораторные исследования так же, как и в других медицинских специальностях, играют в психиатрической практике очень важную роль. Наиболее полезно использовать лабораторные исследования в случае:

- Выявления соматических расстройств, сопровождающихся изменениями в познавательной, аффективной и поведенческой сферах, или психических расстройств, которые маскируются соматическими или неврологическими синдромами.
- Тщательного соматического исследования перед назначением некоторых видов терапии.
- Избирательного использования сведений о концентрации лекарственных препаратов для повышения эффективности их действия и сведения к минимуму возможного токсического действия.

Важно также, чтобы врач взвешенно подходил к выбору лабораторных исследований для

конкретного пациента и имел представление об экономической целесообразности, удобстве для их проведения и риске возможных осложнений. Он также должен разбираться в некоторых тонкостях интерпретации лабораторных данных (например, в их специфичности, чувствительности и прогностическом значении). И наконец, он должен уметь соотнести данные лабораторных исследований с данными анамнеза, психического и соматического статуса с целью наиболее точно сформулировать диагноз и соответствующий план лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиницисты должны быть готовы воспользоваться теми возможностями, которые дает постоянное расширение набора новых, более специфично действующих фармакологических средств. Это может быть достигнуто при следующих условиях:

- Оценка состояния больного должна проводиться в рамках определенного *диагностического подхода*.
- Выбор терапии должен основываться на *поэтапном, эмпирическом подходе*.
- Оценка реакции клинической симптоматики должна проводиться также с позиции *специалиста в психофармакологии* с признанием, что любая реакция (как желательная, так и нет) может нести в себе полезную информацию.
- Постоянная информированность в *последних достижениях в области теоретической неврологии и смежных областях знания*.

Применение данных принципов поможет практическому врачу ориентироваться в последних достижениях психофармакологии и использовать их в своей повседневной практике. В конечном счете это позволит улучшить помощь психически больным, углубить наши знания в области патофизиологии заболеваний и станет фундаментом для разработки следующих поколений лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Israni TH, Janicak PG. Laboratory assessment in psychiatry. In: Flaherty J, Davis JM, Janicak PG,

- eds. Psychiatry: diagnosis and therapy. Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange, 1993: 30-39.
2. Janicak PG, Winans E. The laboratory in clinical psychiatry. In: American Psychiatric Press Review of psychiatry. Vol. 16 Washington DC: American Psychiatric Press, 1997 (in press).
3. Rose RB, Morihisa JM. Lab and other diagnostic tests in psychiatry. In: Talbott JA, Hales RE, Yu-dofsky SC, eds. The American Psychiatric Press textbook of psychiatry. Washington, D.C.: American Psychiatric, 1988.
4. Kirch DG. Medical assessment and the lab testing in psychiatry. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Comprehensive textbook of psychiatry. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989: 525.
5. The APA Task Force on the lab tests in psychiatry. The DST: an overview of its current status in psychiatry. Am J Psychiatry 1987; 144 (10): 1253-1262.
6. Sharma RP, Pandey GN, Janicak PG, Peterson J, Comaty JE, Davis JM. The effect of diagnosis and age on the DST: a meta-analytic approach. Biol Psychiatry 1988; 24: 555-568.
7. Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M. The DST for diagnosis and prognosis in psychiatry. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:1193-1204.
8. Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM. Platelet serotonin-2A receptors: a potential biological markers for suicidal behavior. Am J Psychiatry 1995; 156: 850-855.
9. Andreasen NL Brain imaging: applications in psychiatry. Science 1988; 239:1381-1388.
10. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, et al. A functional neuroanatomy of hallucination in schizophrenia. Nature 1995; 378 (9): 176-179.
11. Farde L, Nordstrom AL, Weisel FA, Pauli S, Hall-din C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with Classical neuroleptics and clozapine. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 538-544.
12. Klemm E, Grunwald F, Kasper S, et al. [1231] I BZM SPECT for imaging of striatal D₂ dopamine receptors in 56 schizophrenic patients taking various neuroleptics. Am J Psychiatry 1996; 153 (2): 183-190.
13. Charles HC, Layers F, Boyko O, Allen A, Krishnn KRR Elevated choline concentrations in basal ganglia of depressed patients. Biol Psychiatry 1992; 31: 99A.
14. Charles HC, Lazeyras, Krishnn KRR, et al. Brain choline in depression: in vivo detection of potential pharmacodynamic effects of antidepressant therapy using hydrogen localized spectroscopy. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1994; 18:1121-1127.
15. Renshaw PF, Stoll AL, Rothschild A, Fava M, Cohen BM. Multiple brain 1H-MRS abnormalities in depressed patients suggest impaired second messenger cycling. Biol Psychiatry 1993; 33:44A.
16. Lishman WA. Organic psychiatry. The psychological consequences of cerebral disorder. 2nd ed. London: Blackwell Scientific, 1987.
17. Cummings JL. Clinical neuropsychiatry. Orlando: Grune & Stratton, 1985.
18. Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. J Clin Psychiatry 1991; 52 (6): 23-33.
19. Javaid JL, Janicak PG, Holland D. Blood level monitoring of antipsychotics and antidepressants. Psychiatr Med 1991; 9 (1): 163-187.
20. Javaid JL, Pandey GN, Duslak B, et al. Measurement of neuroleptic concentrations by GLC and radio-receptor assay. Commun Psychopharmacol 1980; 4: 467-475.
21. Cochran E, Carl J, Hanin I, et al. Effect of vacutainer stoppers on plasma tricyclic levels: a reevaluation. Commun Psychopharmacol 1978; 2:495-503.
22. Janicak PG, Davis JM. Clinical usage of lithium in mania. In: Burrows GD, Norman, Davies, eds. Antimanics, anticonvulsants and other drugs in psychiatry. New York: Elsevier Science, 1987:21-34.
23. Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P, et al. Relationship of serum valproate concentrations to response in mania. Am J Psychiatry 1996; 153: 765-770.
24. Shader RI, Greenblatt DJ. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. N Engl J Med 1993; 328: 1398-1405.

Оценка эффективности лекарственных средств и ее клинические аспекты

Принятие решения практическим врачом при выработке терапевтических рекомендаций ставит целый ряд взаимосвязанных вопросов. В первом разделе этой главы мы обсудим качественный аспект экспериментальных исследований эффективности лекарственных средств. Это обсуждение основано на оценке соблюдения методологических требований в подобных исследованиях. В следующем разделе приводится обоснование метода мета-анализа и трудностей статистического сравнения данных различных исследований эффективности лекарственных средств. Понимая присущие таким статистическим подходам недостатки, мы все же верим, что подобный подход позволит представить практическим врачам информативные количественные характеристики и клини-

ческое значение определенных лекарственных средств.

Следующий раздел посвящен вопросам взаимоотношения врача и больного в процессе диагностики на этапах первичной, поддерживающей и профилактической психофармакотерапии.

В двух последних разделах обсуждаются различные аспекты стоимости терапии и нормативной деятельности Комитета по пищевым продуктам и лекарственным веществам (Food and Drug Administration*— FDA). Экономические вопросы касаются не только непосредственной стоимости диагностической работы и лечения, но и, что более важно, социально-экономических последствий психического заболевания для функционирования самого больного, членов его семьи и общества.

Оценка исследовательских проектов по изучению лекарственных препаратов

Для того чтобы у читателя сформировалось наиболее точное представление о литературе по вопросам эффективности психотропных средств, мы предлагаем рассмотреть эти источники в двух плоскостях. Вначале читатель сможет судить о качестве полученных статистичес-

ких данных исходя из классификации научных работ по принципу соблюдения методологических требований (табл. 2.1). Затем обобщаются существующие статистические данные о результатах испытания лекарственных препаратов. Такая количественная оценка представляет со-

Таблица 2.1.
Классификация научных работ

Классификация исследований	Критерии классификации
1-й класс: Первые девять критериев как минимум	Принцип случайной (рандомизированной) выборки (проспективной)
2-й класс: Шесть из десяти критериев	Отказ от сопутствующих „активных“ медикаментозных назначений
3-й класс: Пять из десяти критериев	Обязательное параллельное (или соответствующее перекрестное) исследование
	Контроль двойным слепым методом исследования с использованием плацебо
	Адекватность выборки больных
	Соответствие выбранной популяции условиям исследования
	Стандартизованные методы оценки
	Показательность полученных данных или соответствующий статистический анализ
	Адекватные дозировки лекарственных назначений
	Эффективные контрольные методики*

* Желательны во всех приведенных классах.

бой точку отсчета для оценки различий между изучаемым экспериментальным лекарственным веществом и плацебо или другим стандартным препаратом (см. разд. "Менеджмент лекарственных препаратов" данной гл.). Классификация научных работ является основной темой этого раздела.

Решающим для любой научной работы по изучению лекарственных препаратов является вопрос о том, до какой степени это исследование позволяет адекватно оценить выдвинутую гипотезу. Существует несколько важных элементов контролируемого исследования, включая:

- *Плацебо* контроль [1].
- Соблюдение принципа *слепого* исследования.
- Соблюдение принципа *случайной* выборки.
- Использование *параллельного* или *перекрестного* эксперимента.
- Отказ от сопутствующих "активных" *медикаментозных назначений*.
- Адекватная *выборка*.
- Использование *валидных методов оценки*.
- Надлежащая демонстрация *полученных данных*.

Трактовка результатов научной работы и их валидность могут быть поставлены под сомнение отсутствием адекватных способов контроля и соответствующей методологии.

ПРИНЦИП ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

При двойном слепом методе исследования ни больной, ни исследователь не должны знать, кто именно из испытуемых получает экспериментальный лекарственный препарат, а кто - плацебо. Иногда, если позволяет число набранных для исследования больных, можно планировать создание контрольной группы больных, получающих стандартное лекарственное средство.

Использование контроля с применением стандартного лекарственного средства решает две основные задачи. Во-первых, оно подтверждает правильность проводимого исследования, показывая эффективность известного препарата по отношению к плацебо в данной популяции больных. Во-вторых, поскольку эффективность стандартного препарата известна, то его применение может служить точкой отсчета при оценке действия испытываемого препарата. Следовательно, действенный новый препарат может равняться или быть выше по эффективности стандартного лекарственного средства и оба они должны быть эффективнее плацебо. В противном случае новый препарат может быть менее эффективен, чем стандартное лекарственное средство и более действенным, чем пла-

цебо. Определение взаимоотношений между дозировкой и качеством клинической реакции может помочь в выработке представлений об оптимальной дозировке, что в свою очередь повышает достоверность проводимой работы.

ПРИНЦИП СЛУЧАЙНОЙ ВЫБОРКИ

Соблюдение принципа случайной выборки является наиболее важным элементом контролируемого исследования лекарственного препарата. В противном случае больные с благоприятной реакцией на препарат преимущественно могут распределиться в одну терапевтическую группу и все последующие выявленные различия в эффективности лекарства будут результатом этого предвзятого распределения больных. Более того, степень улучшения состояния больных в контрольной группе обеспечивает возможность сравнительной оценки с результатами в основной экспериментальной группе.

СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее часто при испытании лекарственных средств используются схема с параллельными группами и перекрестный эксперимент. Исследование с помощью параллельных групп заключается в распределении больных в две или больше терапевтические группы (т.е. новое вещество сравнивается с плацебо, или со стандартным лекарственным средством, или с двумя сразу), а само испытание происходит одновременно во всех группах. При распределении больных по принципу случайной выборки (рандомизированное распределение) число возможных ошибок и артефактов в каждой из групп уравнивается. При этом в отличие от перекрестных исследований устраняется возможность влияния предыдущих назначений на результаты текущего испытания.

Не следует путать перекрестное исследование и исследование по типу А-В-А (плацебо-лекарство-плацебо). При перекрестном исследовании больные рандомизировано распределяются в одну из двух терапевтических групп.

При этом сначала обычно дается плацебо, затем активный лекарственный препарат (может быть и обратная последовательность). Чаще всего планируется вводный период с использованием плацебо, затем назначают активное лекарственное вещество А или В с последующим периодом плацебо вновь. После этого идет "перекрест" от А к В или от В к А. При этом должен быть период вымывания, в течение которого назначается плацебо между применением первого и второго лекарственного препарата, если только сам препарат В не является плацебо. Подобные исследования чаще всего предполагают адекватное число больных в выборке, объективные способы оценки, метод случайной выборки и количественный статистический анализ, а также самооценку больного.

Если перевод больных с плацебо на активное лекарственное вещество не был рандомизирован (или не контролировался каким-либо другим объективным способом), то не исключено возможное совпадение времени переключения со спонтанным улучшением клинического состояния у них. Любое подобное совпадение в улучшении или ухудшении состояния может быть следствием, например, фазового характера заболевания, а не действия лекарства. Подобное совпадение может быть также связано с немедицинскими вмешательствами. Например, если состояние больного начинает беспокоить персонал, то ему могут назначить более интенсивную индивидуальную, семейную или социотерапию.

СОПУТСТВУЮЩИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ НАЗНАЧЕНИЯ

Отказ от сопутствующих активных медикаментозных назначений является следующим важным требованием. Подобные назначения представляют собой наиболее значительный артефакт, поскольку они могут существенно сгладить разницу между лекарственным веществом и плацебо. Таким образом, эффективность сравниваемых терапевтических средств может оказаться одинаковой, но это будет обусловлено сопутствующими назначениями, а не действием испытываемого лекарства. В некоторых работах использовались в различных дозировках не-

сколько лекарственных препаратов, часть из которых считаются особенно эффективными в отношении исследуемых расстройств. К примеру, в некоторых исследованиях по сравнению эффективности карбамазепина или натрия дивалпрокса с плацебо или препаратами лития больные одновременно получали антипсихотические препараты, что затрудняло трактовку результатов (см. разд. "Альтернативные способы терапии" гл. 10).

Не следует путать сопутствующие назначения с неотложными медикаментозными. Последние являются неспецифическими средствами (или потенциально эффективными лекарственными препаратами, но используемыми в субтерапевтических дозировках). Они применяются таким образом, что больной может продолжать проходить исследование необходимое время, что позволяет считать результаты сравнения испытываемого вещества с плацебо (или со стандартным лекарственным препаратом) валидными.

АДЕКВАТНОСТЬ ВЫБОРКИ

Не менее важным моментом хорошо спланированного исследования является **адекватность выборки** (ее **размер и соответственность**). Недостаточный размер выборки (например, пять испытуемых в группе) не позволяет сделать однозначные выводы из-за значительного разброса данных. Минимальный размер выборки, позволяющий судить о явлении, зависит от величины изучаемого эффекта лекарства в сравнении с плацебо (чем значительней эффект, тем меньший размер выборки необходим). Выбранная популяция должна соответствовать также определенным диагностическим признакам, так, чтобы у больных, включенных в исследование наблюдались типичные проявления тех расстройств, которые указаны в задачах исследования. Так, если исследуется антибиотик для лечения пневмококковой пневмонии, то у выбранных больных должен быть именно этот вид пневмонии, а не вирусная пневмония. То же самое можно утверждать и в отношении антипсихотического средства применимо к больным с хроническим, терапевти-

чески устойчивым психопатологическим состоянием или к ажитированным больным с явлениями отставания в развитии. Иными словами, изучая препарат, который предположительно влияет на терапевтическую резистентность, необходимо прицельно выбирать такую популяцию больных, которая соответствует этому критерию.

К этому имеют отношение и *критерии отбора*, которые могут сыграть нежелательную роль, когда больные, имеющие типичные клинические проявления и подходящие под основные условия исследования, исключаются на основании одного или нескольких менее значительных критериев. В результате размер выборки уменьшается и это может привести к тому, что в исследование будут включены больные по формальным признакам, но которые не очень хорошо соответствуют основным целям исследования. Это особенно справедливо в отношении редких заболеваний и/или тех больных, которых очень трудно вовлечь в клинические испытания (например, больных в остром маниакальном состоянии).

Особого обсуждения требуют больные, которые добровольно откликнулись на объявление о проведении испытаний лекарственных средств. Несомненно, что у некоторых из них обнаруживаются истинные психические расстройства, но у других клинические симптомы настолько незначительны, что только с большой натяжкой их можно признать соответствующими критериям испытания, да и сами больные при других обстоятельствах вряд ли искали бы помощи.

Некоторые добровольцы, обратившиеся по объявлению, могут иметь типичную клиническую картину ранее не распознанной болезни, в то время как больные, направленные в консультативный центр специалистами, могут обнаруживать атипичную, резистентную к терапии симптоматику.

ОЦЕНОЧНЫЕ ШКАЛЫ

Выбор надежных и валидных способов оценки является очень важным элементом исследования. Для оценки эффективности лекарственного вещества по отношению к плацебо важна общая

оценка улучшения клинического состояния больного, однако валидные оценочные шкалы позволяют судить о качестве наступивших *изменений симптоматики*. В открытом клиническом испытании состояние больного чаще всего оценивается на основании мнения исследователя о его целостном состоянии. Такой подход нельзя считать достаточно объективным. Объективизировать количественно оценку исходного клинического состояния и его динамику в процессе лечения позволяет использование правильно разработанных и стандартизованных шкал. Экспериментатор, умеющий правильно использовать валидные способы оценки и оперировать четким понятийным аппаратом, застрахован до некоторой степени от субъективности в ходе выполнения работы даже в том случае, если он не применяет двойной слепой метод исследования.

АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Решающими факторами исследования являются представление полученных данных в доступной форме и их статистический анализ. Сравнение действия испытываемого лекарства и плацебо обеспечивается использованием градуированных, стандартизованных шкал оценки для измерения состояния каждого больного в начале и в конце исследования (даже в случае, если учитывается общее впечатление специалиста, то оно должно иметь относительное количественное выражение). При таких условиях, даже если формальный анализ не проводился, полученные результаты выглядят достаточно наглядно и заинтересованный специалист может провести статистическую оценку самостоятельно.

Первичные цифровые данные о клинической реакции больных на действие лекарства или плацебо дают врачу представление о сути происходивших клинических явлений. Тогда как цифры среднестатистических изменений по абстрактной шкале могут порой ничего не говорить практическому врачу. Иными словами, всегда необходимо стремиться представить первичные результаты исследования, чтобы врач мог без затруднений составить собственное мнение.

Одинаково важно и применение методов статистического анализа, включая более сложные модели, поскольку они позволяют учитывать несколько переменных, выявлять артефакты и обеспечивать различную дополнительную информацию. Применяемые статистические методы должны быть достаточно подробно описаны, чтобы читатель мог самостоятельно представить, что именно делалось, и судить, насколько это соответствует условиям работы.

Например, существуют различные виды дисперсионного анализа (*analyses of variance* — ANOVA), каждый из которых имеет свои условия применения. При этом многомерный и ковариационный методы дисперсионного анализа очень похожи, но зачастую неточно описываются. У читателя могут возникать справедливые сомнения в правильном выборе модели анализа, если результаты дисперсионного анализа имеют $p < 0,001$ (где p — оценка вероятности случайности появления результата). Чтобы этого избежать, всегда следует достаточно подробно описывать, какая именно модель применялась в данном случае.

ВИДЫ ПРОЕКТОВ НАУЧНОЙ РАБОТЫ

Научные испытания с соблюдением оптимальных условий

Научные исследования могут иметь качественные различия. Нам хотелось бы классифицировать модели научных работ с учетом нескольких показателей.

Наша классификация не бесспорна, но позволяет акцентировать внимание на всех важных критериях, а не только на каком-то одном (например, "слепом" методе).

Контролируемые научные исследования, включенные в *I-й класс* должны соответствовать как минимум первым девяти критериям из нижеприведенных:

1. Принцип *случайной выборки*.
2. Отказ от *сопутствующих "активных" медикаментозных назначений*.
3. *Параллельное* (или соответствующее перекрестное) исследование.

4. Контроль двойным слепым методом исследования с использованием плацебо.
5. Адекватный размер выборки.
6. Соответствие выбранной популяции условиям исследования.
7. Стандартизованные методы оценки.
8. Четкая демонстрация полученных данных или соответствующий количественный статистический анализ.
9. Адекватные дозировки лекарственных назначений.
10. Активный контроль (например, использование активных лекарственных препаратов).

Последний критерий является дополнительным фактором, который повышает ценность любого исследования.

Во 2-й класс включены работы, удовлетворяющие как минимум шести критериям из десяти. Например, простой слепой метод порождает некоторую субъективность, но, если при этом будут соблюдаться другие критерии (такие как принцип случайной выборки, параллельные контрольные группы и др.), то результаты все равно могут оставаться валидными. Так, метод исследования по типу А-В даже без соблюдения принципа случайной выборки и применения статистических методов анализа будет отличаться многими выдающимися качествами. Исследования, построенные по принципу зеркального отражения, такие как работы Baastrup и Schou по изучению профилактической эффективности препаратов лития, могут быть прекрасным примером в этом классе [2] (подробнее см. в разд. "Поддерживающее и профилактическое лечение стабилизаторами настроения средствами" гл. 10). Такие работы могут иметь многие свойства хорошо продуманного контролируемого исследования:

- Клиническое состояние больных описывается классическим способом.
- Объективные показательные способы количественной оценки основных клинических проявлений.
- Использование адекватной выборки.
- Более продолжительный период наблюдения.

Работы, относящиеся к 3-му классу, должны соответствовать как минимум 5 критериям из 10. Во многих отношениях, за исключением нескольких важных элементов, эти исследования нельзя назвать контролируемыми. Существует вероятность возникновения необъективности в подобных работах. По практическим или экономическим соображениям работы 1 класса не всегда полностью приемлемы. Поэтому часто используются проекты 2-го и 3-го класса, которые позволяют частично решать существующие и не имеющие другого способа решения проблемы.

Примером научных работ 3-го класса являются испытания по типу А-В-А. В этих работах сомнение вызывает различная длительность вводного периода с использованием плацебо, период применения самого препарата и последующий период с повторным применением плацебо. Продолжительность этих периодов может изменяться под воздействием различных нерандомизированных переменных. Выбор момента начала применения активного препарата может быть обусловлен ухудшением состояния больного, а решение о прекращении назначений может означать для больного приближающуюся выписку со всеми сопутствующими ей волнениями. Подобные явления, трудно поддающиеся учету, и будут основными артефактами при таких испытаниях. При этих исследованиях само понятие слепого исследования может стать иллюзорным, так как персонал может легко догадаться, что больной непосредственно после госпитализации и перед выпиской находится на этапе плацебо, а в середине стационарного лечения принимает активный лекарственный препарат.

Важно, что, несмотря на существующие противоречия, подобные исследования позволяют соотнести время возникновения обострения у больного с периодом переключения с активного лекарственного препарата на плацебо. Часто очень трудно провести полноценный статистический анализ результатов испытаний по типу А-В-А, поскольку в них не предусматривается существование контрольных групп для сравнения. Сам факт того, что состояние больного скорее улучшается в период В при приеме активного лекарственного препарата, а не в период А на фоне плацебо, может быть связан с

фактором времени или существующим представлением у экспериментатора. Отсутствие контрольной группы затрудняет ответ на вопрос, в какой мере зарегистрированная положительная динамика симптоматики отличается от таковой при естественных условиях протекания болезни. Учитывая возможность спонтанных улучшений, сведения об обострении состояния в период повторного назначения плацебо могут иметь большое значение для проводимого испытания.

Испытания по типу А-В-А позволяют искать ответ на еще один теоретически важный вопрос — возникнет ли обострение симптоматики при переводе на плацебо, если течение болезненного процесса к этому времени было приостановлено? В большинстве случаев применения психотропных препаратов мы не имеем представления о том, возникнет ли обострение симптоматики сразу после прекращения назначений на фоне сформировавшейся за последние несколько дней ремиссии. В случае возникновения обострения после прекращения назначений, проявления острого состояния вероятнее всего были только сглажены за счет лечения психотропными препаратами. Поэтому любые сведения, позволяющие пополнить наши представления о различии между поддерживающим и профилактическим лечением психических заболеваний, имеют важное значение. Значительно лучшей схемой является исследование по типу А-В-В-А по сравнению со схемой А-В-А-В (где А — период плацебо; В — период назначения активного лекарственного вещества) с рандомизированным распределением больных в последнем сегменте А-В или В-А. Схема А-В-А имеет серьезный недостаток, потому что и больные, и врачи обычно знают, что переключение на плацебо происходит в конце исследования, и, таким образом, по-настоящему слепой принцип в новом переключении не может быть соблюден.

Испытания по типу зеркального отображения (когда период лечения с использованием нового препарата ретроспективно сопоставляется с аналогичным периодом без этого препарата) очень близки по своей сути к реальной

клинической практике и поэтому очень легко поддаются обобщению.

Однако невозможность при проведении этих исследований соблюсти принципы слепого исследования и случайной выборки может привести к субъективному толкованию результатов. В испытаниях по типу зеркального отображения получаемые данные могут быть результатом изменений, наступивших между этапами исследования под воздействием различных факторов. Без соблюдения принципа слепого исследования трудно избежать предвзятости исследователя энтузиазма по поводу испытываемого способа лечения. Скрупулезное применение объективных способов оценки позволяет свести к минимуму подобный субъективизм.

Группа менее точных схем научных испытаний

Неконтролируемые испытания наиболее подвержены погрешностям, когда сопутствующие назначения являются причиной самых серьезных ошибок. К примеру, у больного при назначении препарата А не возникает быстрой клинической реакции, потому что действие этого препарата отличается некоторым запаздыванием. Появление клинической реакции спустя некоторое время на фоне приема назначенного позднее препарата В ошибочно приписывают действию последнего. В некоторых клинических наблюдениях случайное совпадение явлений приписывают действию определенного лекарственного препарата. Таким образом, разборчивый читатель должен всегда относиться к указанию на наличие сопутствующих назначений как к артефакту при проведении испытаний лекарственных препаратов. Иногда совпадение сведений о случаях эффективного применения определенного препарата порождает клинический миф, хотя во всех этих случаях больные также получали сопутствующие назначения. В редких клинических наблюдениях могут быть выявлены побочные свойства препаратов, а авторы подобных описаний всегда должны предупреждать о возможных совпадениях, повышая таким образом достоверность своего сообщения.

Открытые клинические испытания лекарственных препаратов могут разительно отличаться по качеству исполнения друг от друга. В некоторых сообщениях о различных больных, состояние которых оценивалось без использования критериев включения и исключения и получавших разные варианты комплексного лечения, результаты определяются только на основании клинического впечатления исследователя и его воспоминаний об этих больных. В противоположность этому другие клинические сообщения включают обоснованные диагностические критерии, а клиническое состояние представленных больных четко соответствует задачам исследования. При этом применяется только один вид назначений и проводится согласованная количественная оценка результатов. Часто наиболее важной составной частью открытого клинического исследования является клиническое суждение практического врача, которое, между прочим, является одним из способов оценки. Клинически опытный исследователь может избежать ошибок, а менее опытный специалист, сам того не подозревая, может допустить ошибки в клинических оценках. Работы, предполагающие количественный анализ материалов историй болезни, имеют несомненные преимущества перед работами, основанными только на клинических описаниях. На наш взгляд, хорошо выполненное открытое клиническое испытание может быть более информативным, чем испытание по типу А-В-А с незначительной выборкой больных.

И в заключение необходимо подчеркнуть важность обозначения на ранних этапах клинического исследования препарата тех клинических симптомов, на которые будет направлено данное лекарство. Информация о спектре клинических расстройств, на которые воздействует лекарство, особенно важна при разработке новых показаний для его применения, как в случае применения имипрамина для терапии панических состояний или кломипарамина — для обсессивно-фобических состояний. В этой

ситуации приобретает большое значение хорошо проведенное открытое клиническое испытание, поскольку работы 1-го, 2-го и 3-го класса не могут учитывать все возможные переменные. *Систематический контроль клинических работ* (например, с помощью нерандомизированных контрольных групп) может предоставить полезную информацию, но, к сожалению, подобные методы редко используются в психофармакологических исследованиях. В некоторых ситуациях очень трудно планировать стандартные контролируемые исследования. Речь идет о редко встречающихся клинических состояниях или условиях, связанных с непосредственной угрозой для здоровья больного (например, развитие злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС)). В этой ситуации удачным выбором может быть методика описания клинического случая с параллельным контролем, который позволяет до некоторой степени соблюсти объективность. Но поскольку подобные работы не предполагают случайной выборки, то их результаты могут иметь существенные погрешности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Далее мы будем обращаться к нашей классификации методик научных испытаний лекарств, чтобы помочь практическому врачу составить мнение о результатах клинических исследований, их достоверности и глубине. Большинство анализируемых нами работ об эффективности лекарственных средств относятся к 1-му и 2-му классам нашей классификации, во всех других случаях мы будем предлагать соответствующее обсуждение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Straus JL, von Ammon Cavanaugh S. Placebo effects. Issued for clinical practice in psychiatry and medicine. *Psychosomatics* 1996; 37: 315-326.
2. Baastrup P., Schou M. Lithium as a prophylactic agent. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16:162-172.

Статистическое обобщение результатов исследований лекарственных средств

Мета-анализом называется статистический метод, позволяющий сочетать данные отдельных исследований с целью обобщения их результатов. Этот статистический подход включает в себя анализ следующих элементов:

- *Общий эффект* (т.е. насколько эффективно данное лекарственное средство).
- Вероятность того, что этот общий эффект является *статистически значимым*.
- *Пределы статистической достоверности* общего эффекта.
- *Степень различий среди оцениваемых работ*, а также допустимые отклонения в результатах отдельных работ по сравнению со всеми рассматриваемыми данными.
- *Возможное изменение характера результатов* в связи с различными методологическими аспектами или воздействием независимых переменных.

По возможности мета-анализ должен проводиться для обобщения данных отдельных контролируемых исследований общего эффекта лекарственного средства. Эти обобщенные данные используются для оценки того, насколько данное лекарственное средство будет отличаться по своей эффективности от плацебо, будет ли оно равняться стандартному средству или превосходить его. Таким образом, выбор терапевтических мероприятий будет определяться знаниями о степени улучшения клинического состояния под воздействием определенного средства. В некотором смысле мета-анализ может рассматриваться как литературный обзор с использованием более точных и структурированных подходов [1].

К сожалению очень часто представления об эффективности того или иного препарата основываются исключительно на клиническом опыте или результатах отдельного клинического исследования, воспринятых без соответствующей оценки. Непредвзятый читатель может обнаружить в обзорной статье, в которой с оп-

ределенных позиций превозносятся несколько часто цитируемых работ, недостаток данных о контрольных исследованиях или просто повторение одних и тех же данных в этих исследованиях. Показательным примером являются публикации о применении клоназепама при лечении острых маниакальных состояний. Во многих рассматриваемых статьях для подтверждения данных об эффективности препарата цитируются многочисленные источники. Но тщательное рассмотрение приводимых источников позволяет обнаружить только одно небольшое контролируемое исследование, выводы из которого можно считать достаточно условными, поскольку при проведении работы использовались и сопутствующие назначения (см. разд. "Применение препаратов лития в сочетании с бензодиазепинами" гл. 10). Необходимо тщательно рассматривать данные каждого исследования в отдельности для того, чтобы суждение о новом препарате можно было бы назвать правильным и взвешенным. Известно, что число работ по клиническому исследованию лекарств без налаженного контроля намного превышает число правильно спланированных испытаний с положенными контрольными исследованиями, но при этом число печатных сообщений о последних удивительно велико (около 8000 из общего числа более чем 25000 публикаций в общемедицинских и специализированных изданиях каждый год). *Мета-анализ в данной ситуации может обеспечить систематическую оценку этих данных.*

СОПОСТАВЛЕНИЕ МЕТОДА ПРОСТОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ И МЕТА-АНАЛИЗА

Мета-анализ не является методом простого перечисления работ, в которых обнаруживаются существенные различия, или способом вычисления среднего значения улучшения клинического состояния на основании включенных ра-

бот. Hedges и Olkin называют статистические методы, подобные методу простого объединения, "способами принятия решения голосованием" и при этом отмечают ряд существующих методологических проблем [2]. Например, подобные методы не предполагают оценки проведенных исследований с использованием единых, стандартных критериев, таких как величина выборки, приводимая в отчете. Более того, эти методики предполагают использование только одного статистического параметра, указывающего на то, что в совокупно рассматриваемых работах существует вероятность статистически значимого различия.

В отличие от этого метода мета-анализ позволяет выяснить, демонстрируют ли все работы однородный эффект (оценка гомогенности). Например, если в нескольких работах будут обнаружены выраженные различия, а в большей части работ таковых не будет, то метод простого объединения все равно засвидетельствует совокупное статистически значимое различие. Соответствующий вывод будет проистекать из крайне неоднородных результатов в работах данной группы. Таким образом, ошибки нескольких небольших испытаний метод простого объединения может превратить в искажение окончательных результатов. Этот феномен Gibbons, Janicak и Davis (1987) проиллюстрировали с помощью моделирования [3]. Используемый в этой книге мета-анализ позволяет сравнивать данные основных экспериментальных и контрольных групп с помощью оценки гомогенности материалов исследования.

Мета-анализ позволяет получить великоленные данные о статистической значимости результатов обобщаемых исследований, когда полученные различия во всех исследованиях имеют одинаковую направленность. К примеру, проведенный нами мета-анализ вероятности того, что поддерживающая терапия антипсихотическими препаратами предотвращает развитие обострений у больных шизофренией эффективнее, чем плацебо (при применении плацебо обострения возникали в 53% случаев, а при поддерживающей терапии антипсихотиками — в 20%) продемонстрировал значимость полученных различий до 10^{-100} !

Обычно, когда большое число исследований дает похожие результаты, данные мета-анализа будут иметь четкую статистическую значимость. И наоборот, очень трудно поддаются интерпретации исследования, в которых значение p находится между 0,05 и 0,01. Подобная недостоверность статистической значимости может быть связана с влиянием побочного фактора в одном из исследований.

Одной из главных целей мета-анализа является подтверждение того, что полученные данные во всех объединяемых работах согласуются друг с другом и дают высокий уровень статистической значимости. В некоторых случаях, когда во всех исследованиях отмечаются аналогичные данные, где в одних работах обнаруживается четкая значимость, а в других — выраженная тенденция, простой подсчет ошибочно может показать существование как положительных, так и отрицательных результатов. Чаще всего положительными будут результаты обширных испытаний, а отдельные, относительно небольшие работы будут на первый взгляд демонстрировать отрицательные результаты, но на самом деле они будут иметь выраженные тенденции, не достигающие статистической значимости только из-за ограниченности размера выборки.

МЕТА-АНАЛИТИЧЕСКИЙ СТАТИСТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Для каждого рассматриваемого психотропного препарата авторы этой книги проводили компьютерный поиск литературы, составляли обзор библиографических ссылок в каждом из сообщений с целью выявить дополнительные соответствующие работы, а также стремились по мере возможностей получить перевод неанглоязычных сообщений по аналогичной тематике. В результате были систематизированы все существующие в мировой научной литературе сообщения об испытаниях отдельно взятых психотропных препаратов в сравнении с плацебо или со стандартным лекарственным средством при условии обязательного использования принципов двойного слепого исследования и случайной выборки. Затем применялись стан-

дартные методики сплошной выборки данных по Hedges и Olkin (1985) или дискретной выборки данных по Mantel-Haenszel [2, 3]. Для количественного определения степени эффективности препарата по возможности отдавалось предпочтение методике сплошной выборки данных как более мощному статистическому инструменту. В процессе обработки данных выделялись размер выборки (N), среднее значение ($\bar{x}$) и стандартные отклонения (SD). Также с помощью заданных ограничительных значений каждая оцениваемая группа больных подразделялась на больных с хорошей клинической реакцией и больных с недостаточной реакцией. В результате применения этой разделительной шкалы больные с улучшением клинического состояния в ходе испытаний выше среднего квалифицировались как "респондеры", а больные с незначительным улучшением или больные без изменения клинического состояния — как "нореспондеры". В большинстве работ, изучавших качество медикаментозной терапии, больные, которым назначалось плацебо, были отнесены в группу с незначительным клиническим улучшением. Этот способ выбора ограничительных значений выраженности клинической реакции был оптимальным для оценки различий между действием плацебо и конкретного лекарственного препарата. Здесь необходимо подчеркнуть значение такого наперед обусловленного определения порога клинической реакции, потому что выбор этого значения в каждом отдельном случае может привести к ошибкам в трактовке полученных результатов [4].

Графическое представление результатов

Экспертиза полученных данных является сутью мета-анализа. Это предполагает визуальное представление о каждом из исследований в контексте всех других. Обзор фактических значений по тем или иным шкалам дает внимательному читателю целостное представление о полученных данных, а также указывает на возможное несоответствие в сравниваемых изменениях. На практике это намного важнее, чем любые статистические параметры.

Существующая литература часто предлагает огромное количество данных, полученных с помощью различных оценочных шкал, способов измерения и статистических методик. Это затрудняет возможность придерживаться одних и тех же показателей, выраженных в многочисленных характеристиках при сравнении и сопоставлении научных фрагментов. В статистике принято переводить фактические результаты в стандартизованные путем вычитания взятого единичного значения из среднего значения и последующего деления полученного результата на значение стандартного отклонения. Это позволяет создать новые значения в *единицах измерения Z* , где среднее значение равняется нулю, а стандартное отклонение — 1 (так называемые стандартизованные единицы). При применении мета-анализа среднее значение в контрольной группе вычитается из среднего значения, полученного в экспериментальной группе, и делится на значение общего стандартного отклонения. Это напоминает вычисление процентного соотношения. Таким образом, данные выражаются в универсальных единицах, а не в фактических средних значениях и стандартных отклонениях, которые часто существенно отличаются в разных исследованиях. Мета-анализ позволяет увидеть отличительные особенности конкретного исследования (например, когда в данном исследовании наблюдается выраженная реакция при применении плацебо или необычно высокий уровень эффективности лекарственного препарата). Это может быть выражено графически с использованием Z единиц, основанных на оценке эффективности; или в виде процентного соотношения случаев с отмеченной клинической реакцией и без таковой; или в виде случайных коэффициентов (статистический прием, используемый как альтернатива квадратическому отклонению). Ниже будут представлены различия между эффективностью плацебо и лекарственного препарата, а также между различными исследованиями. Читатель имеет возможность увидеть, содержат ли все исследования аналогичные данные, или, наоборот, в каких работах отмечается наибольший эффект.

Таким образом, мета-анализ резюмирует данные каждого испытания и выражает их в одинаковых единицах, облегчая сравнение и сопоставление результатов.

Это способствует нашему сосредоточению на сути научных гипотез, которые проверялись данными исследованиями, и не дает нас сбить с толку бесчисленным количеством формальных различий между отдельными работами.

Когда результаты нескольких испытаний переводятся в общие единицы, становится возможной простая оценка таблиц или диаграмм, в которых легко обнаружить результаты исследований, наиболее отличающиеся от основного массива работ. Это расхождение может быть также изучено с помощью различных статистических показателей. Например, можно вычислить статистический показатель гомогенности исследований, выделить наиболее отличающуюся работу и пересчитать показатель. В результате будет показано, что все исследования, кроме одного, были гомогенны. В случае двух значительно отличающихся исследований исключаются оба и пересчитывается показатель гомогенности и т.д. Например, авторы обобщают результаты изучения сравнительной эффективности унилатерального, недоминантного расположения электродов по отношению к билатеральному при проведении электросудорожной терапии. Приведенные в гл. 8 результаты (табл. 8.10 и 8.11) показывают, что два исследования значительно отличаются от десяти остальных.

Величина клинического эффекта

Величина эффекта определяется различием между полученными данными в экспериментальной и контрольной группах независимо от величины выборки. Это существенно отличается от статистической значимости, которая определяет вероятность случайного получения этих результатов, делающего выдвинутую гипотезу несостоятельной. Статистическая значимость в первую очередь определяется размером выборки, поэтому исследования, включающие значительное число

больных, могут давать высокую значимость результатов. В противоположность этому величина клинического эффекта не зависит от величины выборки. Следовательно, исследование нельзя назвать статистически значимым, если из шести больных, включенных в испытание, у двоих из трех отмечаются положительные результаты действия антипсихотиков, а у одного из трех — реакция на плацебо. Но если у 200 больных из 300 будет отмечаться положительная реакция на антипсихотические препараты, а у 100 из 300 — на плацебо, то это будет иметь высокую статистическую значимость. Величина клинического эффекта (улучшение состояния у 67% больных на фоне приема лекарственных препаратов и 33% — на фоне плацебо) в обоих случаях будет одинакова, но при этом результаты второго исследования как более обширного будут более статистически значимы.

Величина эффекта для *постоянной переменной* часто выражается как разница между средним значением в экспериментальной группе и средним значением в контрольной группе, деленная на общее стандартное отклонение. К примеру, в гл. 5 приводятся данные совместного исследования под эгидой Национального института психического здоровья, где у больных, леченных антипсихотическими средствами, отмечалось улучшение состояния в среднем на 4,2 балла по шестибальной шкале, тогда как у больных, получавших плацебо, — на 2,2 балла (средняя разница составила 2 балла). Стандартное отклонение для этих данных равнялось 1,7. Таким образом, в единицах величины клинического эффекта улучшение составило приблизительно 1,2 ($2,0/1,7$) единиц стандартного отклонения. Для *дискретных данных* величина сравнительного эффекта лекарство/плацебо обычно определяется как разница между улучшением в экспериментальной группе и в группе плацебо, выраженными в процентах.

С помощью мета-анализа были оценены показатели, определявшие величину клинического эффекта различных психотропных средств (см. таблицы в гл. 5 и 7):

- Поддерживающая терапия антипсихотическими средствами по сравнению с плацебо.

- Поддерживающая терапия препаратами пролонгированного действия по сравнению с пероральными антипсихотическими средствами.
- Поддерживающая терапия антипсихотическими средствами в сочетании с социально-психологическими мероприятиями по сравнению с поддерживающей терапией чисто антипсихотическими препаратами.
- Терапия различными индивидуально подобранными антидепрессантами по сравнению с плацебо при активной терапии.
- Терапия циклическими антидепрессантами в целом и терапия антидепрессантами — ингибиторами моноаминоксидазы в целом по сравнению с плацебо при активной терапии.
- Поддерживающая терапия антидепрессантами по сравнению с плацебо.

Трактовка величины клинического эффекта

При наличии нескольких исследований с использованием двойного слепого метода вопрос об оценке эффективности, как правило, уже предпрешен. Ошибка при получении положительных результатов практически исключается, если вероятность преобладания эффективности действующего лекарства над плацебо достаточно существенна (например, в пределах от 10^{100} до 10^{20}) и величина клинического эффекта сопоставима во всех испытаниях. Единственно возможное исключение — это допущенная важная качественная методологическая ошибка.

Величина клинического эффекта при медикаментозном лечении соматических заболеваний

Для того чтобы лучше представлять себе общий контекст, в котором оценивается эффективность действия психотропных средств, мы предлагаем для сравнения оценить данные из области соматической медицины, в частности, эффективность таких препаратов, как пенициллин и стрептомицин при лечении пневмококковой пневмонии. До открытия пенициллина при лечении таких состояний обычно применялись сульфаниламидные препараты, а в научных работах практически не использовался двойной слепой метод исследования. В открытых клини-

ческих испытаниях пенициллин снизил уровень смертности от пневмонии на 50%. Ко времени появления стрептомицина научным работам уже было свойственно широкое использование двойного слепого метода и принципа случайной выборки и в Великобритании было проведено мультицентровое исследование. При этом была установлена величина клинического эффекта стрептомицина для постоянной переменной (0,8 единицы величины эффекта) и для дискретных данных (улучшение у 68% больных на фоне приема стрептомицина по сравнению с 39% при применении плацебо). Мы свели в таблицу сведения обо всех видах вспомогательной лекарственной терапии при некоторых хирургических вмешательствах для определения относительной эффективности (табл. 2.2). Можно говорить об объективности представленного свода данных, поскольку результаты работ располагались в порядке от полностью неэффективных до существенно положительных.

Эти примеры дают представление в количественном выражении о положительном эффекте стандартных антибиотиков в качестве вспомогательной терапии при хирургических вмешательствах. Практический врач может оценить в таком виде степень улучшения. Для нас же важно, что действие современных психотропных препаратов можно представлять аналогично действию лекарственных средств в соматической медицине.

Достоверность

Очень важным вопросом при проведении мета-анализа является ответственность всех результатов рассматриваемых работ (т.е. степень достоверности). Мы не только желаем знать, насколько эффективнее данное лекарственное средство, но и согласуется ли величина эффекта во всех рассматриваемых работах.

КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ МЕТА-АНАЛИЗА

Существует несколько аспектов, которые требуют серьезного рассмотрения в процессе интерпретации результатов мета-анализа. К ним относятся:

Таблица 2.2.

Эффективность вспомогательной лекарственной терапии новыми лекарственными препаратами после хирургического вмешательства в сравнении со стандартным лечением без медикаментов (1964-1972)

Способ лечения	Число осложнений или смертельных исходов		- Снижение заболеваемости и смертности, %
	при стандартном лечении, %	при сочетании стандартного метода и вспомогательной терапии, %	
Ампициллин при хирургических вмешательствах			
на толстом кишечнике	41	3	38
Неомицин-эритромицин при хирургических вмешательствах на толстом кишечнике	30	0	30
Антибиотики до проведения хирургических вмешательств на сердце	33	26	7
Антибиотики после проведения хирургических вмешательств на сердце	30	15	15
Гепарин для предотвращения венозного тромбоза	22	4	18
Хлоргексидин при загрязненных ранах	13	13	0
Антибиотики после аппендэктомии	50	43	7
Винбластин при раке легких	94	92	2
HATG при пересадке почек	34	31	3
Преднизон при циррозах	42	41	1
TSPA при раке толстого кишечника	48	55	-7
Химиотерапия при раке молочной железы	38	32	6
<i>Среднее значение</i>	<i>40</i>	<i>30</i>	<i>10</i>

- Выбор работ для анализа.
- Выбор больных, которые вошли в клинические испытания.
- Проблема исследований, "спрятанных в стол".
- Сопоставимость результатов.
- Последовательное или дихотомическое подразделение данных.
- Описание стандартного отклонения.
- Наличие перекрестного исследования.
- Дублирование данных.

Выбор анализируемых работ: необходимость контрольной группы

Важнейшим методологическим аспектом надлежащего проведения мета-анализа является выбор работ. Необходимо, чтобы все работы отвечали разумным критериям. В противном случае существует потенциальная возможность субъективизма. Авторы избирали только те исследования, в которых имелись контрольные группы, что обеспечивало точку отсчета при оценке эффективности препаратов.

В противоположность этому известно о существовании мета-анализа ряда исследований по психотерапии, которые проводились без сравнительных контрольных групп или с необоснованными контрольными группами. В отсутствие данных для сравнения процесс обобщения выраженности эффекта в этих исследованиях отразил в большей степени энтузиазм ученых, нежели истинную эффективность терапии.

Включение больных в клинические испытания

В большинство клинических испытаний включаются недавно госпитализированные на добровольных началах больные, которым не проводилась медикаментозная терапия не менее недели. Больные с более тяжелыми расстройствами, как правило, не являются кандидатами для исследования. Больных-"добровольцев" обычно используют при исследованиях в амбулаторных условиях, а их кандидатуры отбирают на основании наличия тех или иных симптомов. Но в амбулаторных условиях трудно подтвер-

дить наличие у больного определенного нозологического диагноза, тем более при существующем в психиатрии недостатке надежных и валидных биологических диагностических тестов.

Проблема исследований, "спрятанных в стол"

Easterbrook и соавт. (1991) назвали один из наиболее важных аспектов мета-анализа "проблемой исследований, спрятанных в стол" [5]. В последнем обзоре они отметили, что у работ с положительными результатами в два раза больше шансов быть опубликованными (при этом обычно в более престижных и соответственно в более цитируемых изданиях). Таким образом, существует постоянная тенденция предания гласности только положительных результатов, а также припрятывания и замалчивания отрицательных.

Учитывая эту тенденцию не публиковать отрицательные данные, мы постарались включить сообщения об испытаниях с использованием двойного слепого метода и принципа случайной выборки, почерпнутые из докладов и постерных сообщений на симпозиумах, совещаниях и выставках, а также неопубликованные данные отдельных исследователей, фармацевтических фирм и государственных учреждений.

Но эта проблема выходит далеко за рамки массива неопубликованных работ. Некоторые ученые, проводя множественные статистические анализы, стараются акцентировать внимание на наиболее благоприятных результатах. Так, мы нашли сообщения, в которых подробно обсуждается суть статистического анализа полученных положительных результатов исследований, и при этом отрицательные данные упоминаются косвенно как не имеющие статистической значимости. Примером этому может служить сообщение о возможностях препаратов лития при лечении алкогольной зависимости [6]. В этом исследовании практически не представлены отрицательные результаты применения препарата у больных алкоголизмом, у которых отсутствовали аффективные расстройства, и таким образом исключалась возмож-

ность сравнительной оценки с группой больных алкоголизмом с сопутствующими аффективными проявлениями (см. разд. "Больные алкоголизмом" гл. 14).

Оценка фактических цифровых данных о больных, включенных в исследование, часто позволяет выделить публикации, дублирующие одни и те же данные, так как хорошо известна тенденция многократно публиковать одни и те же результаты, только по-разному оформленные. Методологическая строгость хорошего мета-анализа ограждает от последствий субъективизма, случайностей и, самое главное, от неоправданного чрезмерного влияния отдельных сообщений с положительными данными.

Проблема "спрятанных в стол" работ также имеет отношение к процессу интерпретации в рамках мета-анализа. Определенные методики, в частности способ простого объединения данных или методика подсчета баллов, прямо способствуют тому, что любые положительные данные непосредственно переносятся в окончательные статистические выкладки. Мало того, при этих методиках рассматриваемые работы ранжируются по признаку положительности результатов исходя из мнения автора этих работ.

Другой мерой предосторожности может быть определение числа больных с отрицательными показателями (предположительно не вошедших в сообщение), что могло бы изменить общий вывод при мета-анализе с положительного на отрицательный.

Мы убеждены, что проблема "спрятанных в стол" данных в меньшей степени касается мета-анализа, а имеет большее отношение к обобщающим обзорам, упоминающим только те публикации, которые подкрепляют определенные выводы. Читая "оригинальные" статьи, очень часто приходишь к заключению, что они являются всего лишь пересказом других источников! Таким образом, список источников в научных сообщениях часто создает ложное представление о значительно большем числе исследований, чем было проведено на самом деле.

Существуют также следующие проблемы:

- Работы, названные "*контролируемыми*", часто не соблюдают принцип случайной вы-

борки или представленные в них контрольные группы не являются валидными.

- Искажение сути полученных данных при *цитировании* научных работ.
- Цитируемые выводы или тезисы, *противоречащие* данным, излагаемым в статье.
- *Множественная* публикация одних и тех же данных.

Трактовка сопоставимости результатов

Одним из важнейших условий является сопоставимость и последовательность результатов всех рассматриваемых работ.

Например, в случае большого числа обширных исследований с отрицательными результатами отдельные, с незначительной выборкой позитивные работы могут считаться aberrациями. Или вывод о существенной значимости общего результата рассматриваемой группы работ будет ошибочным, если результаты отдельных работ крайне противоречат друг другу. Также вывод о том, что одна часть работ указывает на существенную эффективность лекарственного препарата, а другая — на ее отсутствие, требует обязательного объяснения существующего несоответствия. Желательно всегда рассматривать работы в соответствии с предварительно выбранными строгими методологическими критериями с последующей оценкой сопоставимости полученных результатов в работах, отличающихся по методологическому уровню.

Последовательное или дихотомическое подразделение данных

Представленные в этой книге мета-анализы в основном базируются на четырехмерных таблицах, которые включают число больных респондеров и нереспондеров в отношении рассматриваемого вида терапии. Преимуществом дихотомического деления полученных данных является то, что на основании таких сведений можно представить конкретную группу больных. В строгом смысле это не является мета-анализом, поскольку подсчет прово-

дится не на основании суммарных параметров, а исходя из наблюдений за конкретными больными. Непосредственность такого подхода с четким указанием процента больных, реагировавших и не реагировавших на данный препарат, стандартную терапию или плацебо, может близко соответствовать интуитивному опыту практического врача, тогда как данные об изменениях в 0,8 единиц стандартного отклонения могут быть ему непонятны.

Описание стандартного отклонения

Подсчеты при мета-анализе невозможны без знания величины соответствующего стандартного отклонения. К сожалению, в клинических отчетах часто приводятся только данные о размере выборки и значения средних показателей для различных групп, но не указывают значение стандартного отклонения (или стандартная ошибка среднего), которое необходимо при вычислении величины эффекта. Таким образом, исследователь всегда должен указывать коэффициенты изменчивости (например, степень достоверности, стандартное отклонение) для основных переменных, имеющих отношение к главной теоретической предпосылке исследования.

Перекрестное исследование

Перекрестные клинические испытания играют важную роль в проведении психофармакологических исследованиях. До сих пор не существовало модификации мета-анализа для оценки подобных работ. Мы разработали подобную методику, основанную на методике Hedges'a для неперекрестных исследований, соответственно адаптированной для парных данных [7].

Дублирование данных

Статистическая оценка данных об одних и тех же больных, приводимых в двух различных работах, явно некорректна. В этой ситуации получается, что один больной дважды становится объектом исследования. В статистических выкладках данные одного больного могут учитываться только один раз. Поясним это на примере.

В предварительном сообщении исследователи привели данные о первых 20 больных. Во втором сообщении они обобщили данные обо всей группе больных в 60 человек, включая и первых 20. Таким образом, данные о больных первой группы учитывались дважды. Подобная ситуация ведет к преувеличению данных. Это создает предпосылки для необъективных суждений, так как необоснованно придает больший вес тем исследованиям, сообщения о которых публиковались несколько раз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приводимые в этом разделе соображения служат основой для последующего обобщения отобранных литературных данных по различным классам психотропных препаратов. Все данные будут получены только из тех сообщений, которые составлены на основе контролируемых клинических испытаний, при которых проводилось сравнение нового (или экспериментального) способа лечения с применением плацебо или стандартным лекарственным средством. Подобные обобщения на основе сопоставления различных работ дают читателю возможность выработки собственных критических суждений, свободных как от нашей авторской

предвзятости, так и от субъективности противоречивых результатов отдельно взятых сообщений.

ЛИТЕРАТУРА

1. D'Agostino RB, Weintraub M. Meta-analysis: a method for synthesizing research. Clin Pharmacol Ther 1995; 58 (6): 605-616.
2. Hedges LV, Olkin I. Statistical methods for meta-analysis. Orlando, Florida: Academic Press, 1985.
3. Fleiss JL Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons, 1981.
4. Gibbons RD, Janicak PG, Davis JM. A response to Overall and Rhoades regarding their comment on the efficacy of unilateral vs. bilateral ECT [letter to the Editor]. Convuls. Ther 1987; 3 (3): 228-237.
5. Easterbrook P, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. Lancet 1991; 337: 867-872.
6. Reynolds RN, Mercy J, Coppen A. Prophylactic treatment of alcoholism by lithium carbonate: an initial report. Alcohol Clin Exp Res 1977; 1 (2): 109-111.
7. Gibbons R, Hedeker DR, Davis JM. Estimation of effect size from a series of experiments involving paired comparisons. J Educ Stat 1993; 18 (3): 271-279.

Проблема больного в клинических испытаниях

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛОВОГО ФАКТОРА

Доктор Leibenluft в редакционной статье, опубликованной в "American Journal of Psychiatry" указывает на различные аспекты психических заболеваний, связанные с полом [1]. К ним относятся:

- Более высокая распространенность определенного заболевания у мужчин либо женщин (например, депрессивное расстройство).
- Исключительность заболевания для определенного пола.

- Более тяжелое протекание заболевания у лиц определенного пола.
- Факторы риска, связанные с половой принадлежностью.
- Влияние половых особенностей на качество терапевтической реакции.

Наша работа в большей степени связана с последним аспектом. В этом контексте мы сначала рассматриваем половые особенности фармакокинетики (см гл. 3, 5, 7, 10 и 12), а затем обсуждаем две важные проблемы, связанные с полом: использование медикаментозного лечения в период беременности; лекарственная те-

рапия предменструального дисфорического синдрома (см. гл. 14).

ОСВЕДОМЛЕННОЕ СОГЛАСИЕ

Оценка способности к принятию решения о согласии

Лечебный процесс всегда предполагает соглашение (контракт) между больным (потребителем медицинских услуг) и практическим врачом (поставщиком медицинских услуг). Любое соглашение предполагает, что больной способен и готов принять решение о согласии. Практическому врачу каждый раз приходится решать вопрос о дееспособности больного (непосредственно или косвенно) в ситуациях госпитализации, проведения хирургического вмешательства или назначения лекарственной терапии [2]. Это категорически постулируется в законе, который гласит, что предварительным условием любого клинического решения о лечебных мероприятиях, за некоторыми исключениями, является валидное согласие больного. Здесь напрашивается аналогия с проблемой — дееспособность больного и психическое расстройство. Клиницисты часто не могут прийти к единому мнению по поводу термина "психическое расстройство", но это понятие всегда имело практическое значение. Дееспособность человека приходится оценивать в случае психического заболевания, которое значительно нарушает способность к суждениям. Человек может отвечать или не отвечать за свои действия в связи с наличием у него того или иного психического расстройства. Психиатры с большим трудом и с существенными оговорками разработали критерии распознавания и категоризации этих расстройств. Эта система критериев достаточно согласована, хотя и не принята единогласно.

С психически больными амбулаторного профиля, которые обладают всеми легальными правами, проблема согласия достаточно ясна. Такие больные могут просто отказываться от своих назначений и/или обратиться к другому врачу, и при этом ни у кого не возникает сомне-

ний в том, что эти больные поступали рассудительно и по своей воле. Что касается стационарных больных (в особенности в государственных больницах), то среди них определенное число пациентов находится в больнице не добровольно и решение правовых вопросов по отношению к ним является очень важным. Больные, находящиеся в стационаре против своей воли, часто не имеют такого права выбора, как больные, поступившие на лечение по собственной воле.

В вопросах взаимоотношения врач—больной мы склонны ориентироваться на "потребителя". Так, лечащий врач должен в большей степени брать на себя функции советчика и просветителя, чем просто диктовать свои назначения. Больной должен играть активную роль в принятии всех решений, касающихся его лечения, поскольку именно ему приходится сосуществовать как со своей болезнью, так и с предписанными ему назначениями. В идеале практический врач предлагает свои рекомендации после рассмотрения возможных различных вариантов терапии. Обычно в амбулаторной практике две стороны приходят к единому мнению по поводу оценки болезненного состояния и плана лечения, и при этом последнее слово всегда остается за больным. При наличии разногласий всегда необходимо искать компромиссное решение, которое бы удовлетворяло обе стороны. При невозможности компромисса возникает третий вариант. В большинстве случаев, когда лечащий врач принципиально не соглашается с тем способом лечения, который не отвечает его профессиональным представлениям и/или на котором настаивает пациент, больной обращается за помощью в другие учреждения или к другим специалистам. Примерами этому могут быть: а) параноидный больной, отказывающийся от лечения по бредовым мотивам, который по своему состоянию не подлежит недобровольной госпитализации; б) больной, добивающийся назначения тех лекарств, которые врач по этическим соображениям выписать не может.

Единственным исключением может быть ситуация, когда больной в силу психического расстройства не в состоянии самостоятельно

прийти к взвешенному решению и/или представляет непосредственную опасность. В подобном случае правовые и медицинские нормативы предписывают оградить больного от последствий его поступков. Законы в большинстве штатов позволяют принудительно госпитализировать больного, который в силу психического расстройства представляет опасность для себя и/или для окружающих. В настоящее время благодаря возможностям высокоэффективной лекарственной терапии подобная госпитализация, как правило, длится не более нескольких недель. Таким образом, решение медико-правовых вопросов подобных больных должно быть направлено на организацию лечебного процесса, при котором принуждение позволяет соблюдать адекватность терапии.

Авторы предлагают определенные мероприятия по клинической оценке способности к принятию больным согласия на лечение, а также возможные действия врача, логически вытекающие из подобной оценки [3] (см. рис. 2.1).

Оценка психического статуса

Качество контакта

Решающим моментом при определении способности больного давать согласие на лечение является оценка психического статуса с обязательной оценкой возможности общения с больным (см. разд. "Диагностическая оценка" гл. 1). Такие психомоторные расстройства, как *мутизм* или *кататония* (вариант с проявлениями негативизма), могут резко нарушать способность личности демонстрировать понимание любых обстоятельств и отношение к ним. Даже в случае, когда больной фактически может понимать, сохранять в памяти текущие события и быть формально ориентированным, он признается неспособным к принятию решения о согласии на лечение, если он не может это проявить.

Память

Следующим шагом после определения способности к контакту является оценка *мнестических* функций. Чаще всего страдает память на недавние события, но в острых состояниях

(например, интоксикационный делирий) может также нарушаться немедленная память. Часто подобные нарушения памяти на ближайшие и на текущие события наблюдаются на фоне признаков длительно существующих органических состояний, сочетааясь с нарушениями памяти на отдаленные события. Выраженность этих нарушений определяет утрату возможности правильного запоминания, хранения и воспроизведения информации, необходимой для принятия согласия на лечение. Наиболее важным в этом аспекте компонентом памяти является память на недавние и текущие события. Явные расстройства этой функции памяти обычно выявляются при стандартной оценке психического статуса. **Отсутствие нарушения памяти на ближайшие и текущие события также является обязательной предпосылкой осознанного согласия на лечение.**

Качество ориентировки

При острых экзогенно-органических расстройствах, таких как отравление фенилциклидином или электролитный дисбаланс, может возникать *нарушение всех видов ориентировки* — в собственной личности, месте, времени и ситуации, а также чувстве пространственного расположения окружающих предметов. Резкая дезориентировка личности в ситуации ведет к утрате возможности понимать суть происходящего. При нарушении других видов ориентировки личность может сохранять способность к рассудительному согласию. Практический врач должен определить наличие и степень нарушения в каждом из видов ориентировки. При существенном нарушении как памяти, так и ориентировки дееспособность больного должна считаться как минимум ограниченной или же полностью утраченной. Для получения достоверного заключения необходимо периодически проводить повторную оценку состояния больного, поскольку выраженность подобных расстройств может колебаться с перемежающимися ухудшениями и улучшениями. **В целом заключение о том, что больной в состоянии дать согласие на лечение, предполагает относительную сохранность памяти и качества ориентировки.**

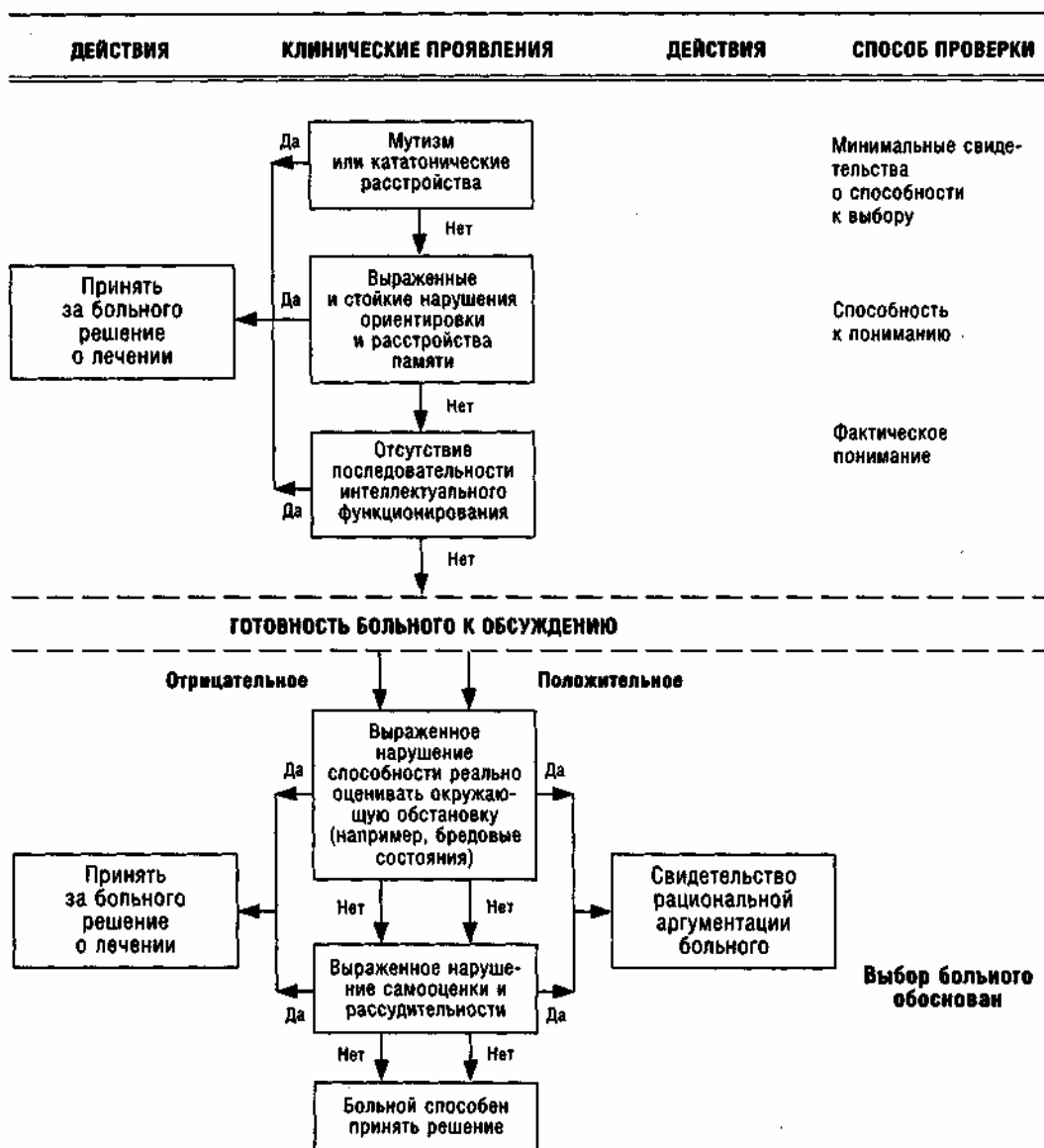


Рис. 2.1. Оценка способности к принятию больным согласия на лечение. Адаптированный вариант Janicak PG, Bonavich PR. The borderland of autonomy: medical-legal criteria for capacity to consent. J Psychiatry & Law 1980; 8: 379

Интеллектуальные функции

Необходимо также проводить качественную оценку интеллектуальных способностей в контексте индивидуального уровня образования и полученного социально-культурного

опыта. Больной должен как минимум уметь выражать понимание проблемы, сопоставимое с большинством людей с обычным интеллектуальным уровнем. Познавательные процессы можно оценить, предлагая больному обобщить

и по-новому сформулировать и высказать суждение, проблему или ситуацию, изложенные исследователем. Для этого требуется клинический подход как в выборе задания, на которое будет отвечать больной, так и в оценке интеллектуального уровня, проявленного в его ответах. Вероятность клинического субъективизма будет тем выше, чем сложнее исследуемый познавательный процесс. В этом смысле врач в состоянии оценить ответ больного только исходя из собственного представления об образце "разумного" суждения. **Точкой отсчета адекватности интеллектуального функционирования является ответ, который демонстрирует сохранность последовательности мышления и способности к абстрактному мышлению.**

Оценка восприятия действительности

Далее определяют способность *понимания действительности* и качество *содержания мышления*. Это можно продемонстрировать на примере депрессивного больного, у которого идеи самообвинения и самоуничтожения определяют его отношение к окружающему и соответственно искажение понимания предписываемых ему назначений. С точки зрения врача, целью предложенных рекомендаций является купирование вегетативных проявлений депрессии. Больной в тяжелом депрессивном состоянии исходя из искаженных болезненных представлений о происходящем относится к этим назначениям как к заслуженному наказанию. Для того чтобы определить состояние этой сферы психической деятельности, необходимо сначала детально рассказать больному о том, на что именно направлено лечение и как оно будет проводиться, а затем попытаться выяснить отношение больного к этому.

Особенности самооценки и суждений

Проблема заключается в том, что уровень *инсайта* и *рассудительности* больного очень сложно оценивать, поскольку при этом возникает субъективизм в связи с сопоставлением с системой ценностей, существующей у врача. Более того, они являются наиболее сложными психическими процессами познавательной

сферы, в которых принимают участие все рассмотренные выше факторы.

По крайней мере, больной должен проявить элементарное понимание связи между определенными событиями в его личной жизни и тем состоянием, на которое будет направлено лечение. Это можно считать тем минимальным уровнем правильной самооценки (инсайта), необходимым для самостоятельного согласия на проведение лечения.

Эти процессы чаще оцениваются как одно целое, однако сохраненная самооценка еще не означает здравости суждений, которая предполагает понимание сложившейся ситуации (возможность охватить существующую проблему и способы ее преодоления). Поскольку оценка качества суждения больного неизбежно вовлекает систему представлений самого врача, она должна проводиться на основе тех ценностей, которые свойственны больному и им самим предложены, и не учитывать возможные противоречия между представлениями врача и больного. Лучше всего это достигается путем выяснения тех предпосылок, на которых основываются решения больного. Эти предпосылки в некоторых случаях можно назвать "резонными" доводами, а в других — нет. Но если практический врач сочтет их основательными аргументами (хотя и неправильными, по мнению врача), то он должен признать больного дееспособным. Если эти предпосылки лишены смысла, то расспрос больного необходимо продолжить вплоть до выяснения возможной болезненной природы этих доводов. Последнее может указывать на недееспособность больного, но этого недостаточно для заключительного определения. Больной может быть признан недееспособным только в случае, когда его окончательное решение диктовалось болезненными соображениями. Соответственно если решения больного безосновательны, но не являются продуктом болезни, то такой больной может быть признан способным к принятию решения о согласии на лечение.

Возрастной фактор

Последней проблемой является возраст, который также может играть существенную роль.

Изучая эту проблему Stanley и соавт. (1984) сравнивали соматических больных пожилого возраста (средний возраст равнялся $69,2 \pm 5,3$ лет) и более молодого возраста (средний возраст — $33,7 \pm 6,6$ лет) [4]. Хотя в обеих группах отмечалась тенденция к принятию обоснованных решений, больные пожилого возраста значительно хуже понимали различные элементы процесса информированного согласия больного.

Определение уровня дееспособности

На основании обзора литературы Roth и соавт. (1977) описали пять различных составляющих оценки компетентности (т.е. дееспособности) [5]:

- *"Факт выбора"*, т.е. наличие или отсутствие самого факта принятия больным решения о согласии или отказе от лечения.
- *"Обоснованность выбора"*, при котором оценивается способность пациента прийти к "резонному", "правильному" или "ответственному" решению.
- *"Оценка аргументации выбора"*, при которой делается заключение о качественной стороне мышления больного и о том, не является ли данный способ рассуждений результатом болезненного процесса.
- *"Способность больного к осознанию"* существующего риска, положительных моментов и возможных альтернатив при выборе лечения (включая и отказ от лечения).
- *"Фактическое понимание"* — компетентность больного, основанная на четком представлении о существующей ситуации.

Roth и соавт. утверждают, что на практике компетентность определяется в рамках сопоставления одной или более из этих характеристик и двух следующих факторов: соотношения предполагаемой пользы/возможного риска лечения и проявляемой готовности больного к сотрудничеству в процессе принятия решения о лечении (будь то отказ или согласие) [5]. Мы включаем в наши рекомендации по данному вопросу понятие готовности больного к сотрудничеству как один из важных факторов, потому что установка больного за или против содействия врачу может предрешать способ действия

последнего. С другой стороны, мы исключаем из рекомендаций рассуждения о соотношении предполагаемой пользы/возможного риска лечения, потому что теоретически этот вопрос должен рассматриваться до или после оценки дееспособности больного, а не как ее составная часть.

Последовательность действий при оценке способности больного к принятию решения о согласии на лечение

При разработке более точных рабочих инструкций авторы соотнесли основные компоненты оценки психического состояния с различными формулировками из судебной практики. Эта схема предполагает, что больной достиг возраста совершеннолетия, юридически не состоит под опекой и его состояние не требует неотложной помощи. Во-первых, составляющие элементы оценки психического состояния перечислены в той последовательности, в которой они должны рассматриваться. Во-вторых, мы обозначили различные способы действий врача, которые могут быть предприняты в ответ на ту или иную ситуацию (например, обращение в судебные инстанции для определения дееспособности больного). И наконец, различные характеристики компетентности больного соотнесены с клиническими факторами, наиболее соответствующими каждой из них (см. рис. 2.1).

Осведомленное согласие

На следующем этапе, после того как дееспособность больного подтверждена, необходимо засвидетельствовать, что решение больного о согласии на лечение или отказе от него было принято на основе полной информированности и по собственной воле. Информация предоставляется больному непосредственно врачом в процессе личного общения, она должна отличаться следующим:

- *Точностью.*
- *Адекватностью* (достаточностью необходимых деталей, таких как наименование, способ действия и цель предлагаемого лечения).
- *Доступностью* уровню понимания больного, включая возможность для больного выяснять интересующие его сведения.

- *Соответствием.*
- Подробным описанием ожидаемых *положительных результатов*, включая и вероятность достижения успеха лечения.
- Указанием на потенциальный *риск* терапевтических мероприятий (в том числе, побочные эффекты и осложнения).
- Ознакомлением больного с *альтернативными вариантами* лечения, если существуют доводы в их пользу.
- Разъяснением того, к чему может *привести отказ от лечения*.

Использование различных брошюр, видео-и аудиокассет никогда не должно заменять личную беседу с врачом. Текущие дневниковые записи с указанием даты и подписью, где отмечаются вышеописанные детали, принято считать достаточной документацией.

Право на лечение

Одним из наиболее противоречивых, если не парадоксальных, моментов в становлении законодательства об охране психического здоровья является вопрос о праве больного на лечение с вытекающим отсюда и правом на противоположное — отказ от лечения [6]. Хотя некоторые и утверждают, что не существует никакого противоречия между этими двумя правами, но на самом деле они часто противопоставляются друг другу. Эта проблема наиболее очевидна в случаях с больными, помещенными в стационар на недобровольных началах, когда право на отказ от лечения противоречит показаниям для госпитализации.

Принцип личной неприкосновенности требует от нас во всех обычных ситуациях уважения решений больного по поводу лечения, но в чрезвычайных обстоятельствах необходимо делать исключения. Возможность нанесения серьезного вреда является здесь определяющим фактором при ограничении абсолютного права распоряжаться собственным здоровьем.

Мы предлагаем, чтобы все психически больные, признанные недееспособными в судебном порядке или другим путем, сохраняли за собой право на высказывание своих возражений или отказа от лечения

с обязательным рассмотрением их соображений по этому поводу. Наиболее сложными в проблеме отказа психически больного от лечения являются вопросы когда, как, кем и будет ли подобный отказ отклонен. По мнению авторов, решение о том, отклонять ли отказ больного от лечения, лучше доверить медикам, чем судебным инстанциям, и оно может приниматься при всех обстоятельствах, а не только в неотложных случаях. Это решение необходимо также по возможности принимать безотлагательно [7].

Последствия, связанные с отказом от лечения

Перевод абстрактных рассуждений о праве на отказ в реальную действительность дает возможность увидеть более опасные последствия отказов, чем казалось на первый взгляд. Например, известны достоверные данные, демонстрирующие, что в лечении такого тяжелого заболевания, как шизофрения применение психотерапии самостоятельно, без медикаментозного лечения, не дает эффекта [8,9]. Таким образом, эффективных альтернативных, менее жестких вариантов лечения не существует, и поэтому другой выбор — это оставить больного вообще без какого-либо лечения.

Доказано, что отклонение отказа больного в судебном порядке отрицательно отражается на его состоянии и чаще всего занимает несколько месяцев (в среднем около четырех). Отсутствие лечения в этот период может нанести серьезный вред самому больному, другим, окружающим его больным, их близким, а также значительно отразиться на длительности госпитализации. Наиболее важный момент для проведения лечения упускается в тех случаях, когда закон требует рассмотреть отклонение решения больного только в судебном порядке, и необходимо всегда взвешивать, насколько данная отсрочка в лечении повлияет на процесс выздоровления.

Большинство контролируемых испытаний длится только несколько недель, поэтому лонгитудинальное исследование Мау и соавт. по сравнению эффективности психотерапии и лекарственной терапии является особенно ценным [8, 9]. Больные шизофренией по принци-

пу случайной выборки были разделены на две группы, в одной из которых назначались антипсихотические средства, а в другой медикаментозная терапия не проводилась. После шестимесячного периода больным из группы, в которой изначально не проводилась медикаментозная терапия, назначалось активное лекарственное вещество. Оказалось, что у больных, не получавших лечения на протяжении первых 6 месяцев болезни, ее течение в последующие 3-5 лет было более тяжелым и госпитализировались они в два раза чаще, чем больные в группе с первоначально проведенной лекарственной терапией. Следовательно, это исследование подтверждает высокую вероятность отрицательных последствий для больного отсутствия эффективного лечения на ранних этапах болезни.

Необходимость периодической повторной оценки назначений

Как можно гарантировать больному соблюдение его прав в последующем? В первую очередь, речь идет о гарантированном законом и инструктивными материалами в большинстве штатов обязательном периодическом пересмотре проводимого лечения. Во-вторых, должна существовать практика пересмотра лечения по инициативе больного, так чтобы больной имел право высказывать сомнения и задавать вопросы по поводу лечения.

СОБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫМ ЛЕЧЕБНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Следующей важной проблемой после подтверждения дееспособности больного и получения его согласия с планом лечения является соблюдение больным лечебных рекомендаций.

Под таким соблюдением понимается следование больным предложенному специалистом плану лечения. Обычно же, и это в лучшем случае, предписанные средства принимаются намного реже и нерегулярно, а иногда и наоборот, чаще, чем рекомендовано врачом. Большинство причин, по которым не соблюдаются рекомендации врача, можно подразделить на следующие группы:

- Рассудочные соображения.
- Временный каприз.
- Категоричный отказ.
- Замешательство.
- Ятрогенные сомнения.

В действительности все пронизательные диагностические суждения врача и его блестящие лечебные рекомендации чаще всего остаются лишь академическими построениями из-за их несоблюдения больным.

Факторы, препятствующие соблюдению больным терапевтических рекомендаций

Признание и умение лучше распознавать эти факторы позволят сократить распространенность несоблюдения больным рекомендаций. Часто здесь играют роль такие факторы, как ярлык психически больного, отрицание психической болезни и нарушение интеллектуальных функций как составная часть болезни, а также забывчивость как один из наиболее весомых факторов. Часто мешает выполнению лечебных рекомендаций появление побочных эффектов, которые больной не считает побочными или о которых врач расспрашивает неадекватно. К этим факторам можно добавить отставленность клинического действия многих психотропных препаратов, а также появление признаков обострения после прекращения лечения. В связи с этим понятие профилактики и предотвращения обострений следует тщательно обсуждать с больным. И наконец, необходимо, чтобы на решение больного следовать рекомендациям врача не влияла стоимость лечения (см. разд. "Стоимость лечения" данной гл.).

Действия, способствующие соблюдению терапевтических рекомендаций

Поскольку несоблюдение режима является повседневным фактором клинической практики, необходимо постоянно контролировать его с помощью как непосредственных опросов больного, так и косвенно, время от времени прове-

рия регулярные записи в дневнике назначений, пересчитывая оставшиеся лекарства и/или проводя лекарственный мониторинг.

Очень важно выделить и усилить те моменты, которые способствуют соблюдению терапевтического режима. Важнейшим из них для укрепления готовности больного следовать врачебным рекомендациям является максимальная поддержка *активной роли больного* как участника лечебного процесса на всех этапах планирования и применения терапии. Эта поддержка предполагает *общение на доступном уровне*, формирующее практическое понимание предпосылок для конкретного вида лечения. Взаимодействие в рамках лечебного процесса всегда должно основываться на *эмпатии и полном доверии*. Решающим фактором часто оказывается *участие и поддержка семьи и ближайшего окружения*. И наконец, всегда необходимо акцентировать внимание на *положительном влиянии лекарственной терапии на качество жизни больного* и по возможности прибегать к наиболее *простому режиму приема лекарств*. Больной и его окружение должны быть хорошо осведомлены о ранних признаках, указывающих на возможное начало обострения (например, расстройство сна как продромальный симптом маниакального состояния), что предполагает повторную клиническую оценку и соответствующие терапевтические мероприятия.

ОКОНЧАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

Вопрос об окончании лечения может быть поднят по инициативе самого больного, по предложению врача или по взаимной договоренности между врачом и больным. В этих обстоятельствах следует подробно обсудить с врачом возможность рецидива болезни с учетом соотношения между снижением токсичного и побочных эффектов благодаря прекращению лечения, с одной стороны, и вероятностью обострения, с другой. Отчасти процедура отмены состоит в обозначении возможной продромальной симптоматики, при появлении которой больной должен быть повторно осмотрен с диагностической целью и, возможно, вновь

приступить к медикаментозному лечению, чтобы предотвратить полное развитие психотического эпизода. Однако установка на распознавание признаков приближающегося эпизода может быть не самой рациональной (и даже рискованной) стратегией при некоторых болезнях (см. обсуждение периодической антипсихотической поддерживающей терапии в гл. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватное соблюдение больным терапевтических рекомендаций является основным фактором, предопределяющим успех лечения. Как указывалось в этом разделе, готовность больного следовать терапевтическим предписаниям зависит от нескольких факторов. Наибольшее значение, видимо, имеет способность врача доброжелательно и доступно рассказать больному о своих терапевтических представлениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leibenluft E. Sex is complex. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (8): 969-972.
2. Appelbaum PS, Grisso T. Assessing patients' capacities to consent to treatment. *N Engl J Med* 1988; 319:1635-1638.
3. Janicak PG, Bonavich PR. The borderland of autonomy: medical-legal criteria for capacity to consent. *J Psychiatry Law* 1980; 8: 361-387.
4. Stanley B, Guido J, Stanley M, Shortell D. The elderly patient and informed consent: empirical findings. *JAMA* 1984; 252: 1302-1306.
5. Roth LH, Meisel A, Lidz CW. Test of competency to consent to treatment. *Am J Psychiatry* 1977; 134: 279-284.
6. Appelbaum PS. The right to refuse treatment with antipsychotics medications: retrospect and prospect. *Am J Psychiatry* 1988; 145:413-419.
7. Brackel J, Davis JM. Taking harms seriously: involuntary mental patients and the right to refuse treatment. *Indiana Law Review* 1991; 25 (2): 429-473.
8. May PRA. Treatment of schizophrenia: a comparative study of five treatment methods. New York: Science House, 1968.
9. May PRA. Rational treatment for an irrational disorder: what does the schizophrenic patient need? *Am J Psychiatry* 1976; 133:1008-1012.

Лекарственный менеджмент

АКТИВНАЯ, ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИИ

Большинству психических заболеваний свойственно хроническое и рецидивирующее течение, поэтому адекватный процесс лечения (лекарственный менеджмент) всегда требует учитывать следующие три фазы терапевтического вмешательства:

- *Активное лечение*, или ведение больного в текущем эпизоде болезни.
- *Поддерживающая терапия*, или предотвращение возможного обострения в рамках текущего эпизода после улучшения состояния больного.
- *Профилактическое лечение*, или предотвращение вероятных последующих приступов болезни.

Активное лечение может вызывать полную, частичную терапевтическую реакцию или ее отсутствие. Последнее часто бывает результатом:

- *Непереносимости* в связи с наличием побочных эффектов.
- *Рефрактерности*.
- *Обрыва лечения* (прекращение лечения по любой причине, кроме двух вышеназванных).

Успех лечения связан с обязательным повторным рассмотрением вопросов своевременности (с акцентом на раннее начало), адекватности и соответствия лекарственных назначений. Ситуация, когда у больного с правильно установленным и подтвержденным диагнозом возникает только частичная клиническая реакция на адекватно подобранные первичные назначения, затрудняет процесс принятия решения врачом. Здесь существуют две возможности, одна из которых — переход к назначению препарата из другой подгруппы (например, переключение с типичных нейролептиков на новейшие атипичные антипсихотические препараты); другая — дополнение к уже сделан-

ным назначениям (например, применение препаратов лития в дополнение к антипсихотическим средствам). При неэффективности лечения обычно прибегают к переходу на другой класс препаратов внутри одной группы (например, переход с гетероциклических на серотонинергические антидепрессанты или ингибиторы МАО). Этому принципу можно следовать и далее, если последующая замена препарата не приносит желаемых результатов.

Больной в состоянии полной ремиссии должен получать адекватную *поддерживающую терапию* от нескольких недель до многих месяцев, а подчас на протяжении всей жизни. Более точно о длительности поддерживающей терапии можно говорить с учетом конкретной болезни, а также частоты обострений и их выраженности у данного больного.

Профилактическая терапия после первых нескольких месяцев должна определяться в зависимости от следующих факторов:

- Наличия *хронического течения* заболевания.
- Частоты и выраженности *обострений*.
- *Сопутствующей патологии* в виде соматических заболеваний, злоупотребления лекарственными веществами и алкоголем.

В целом, чем больше обнаруживается подобных факторов, тем более продолжительной должна быть поддерживающая/профилактическая терапия.

Для достижения удовлетворительных результатов лечение на всех этапах должно подкрепляться психологическими мероприятиями просветительного и поддерживающего характера, а также специальными видами психотерапии. Иными словами, различные варианты социотерапии могут повысить положительный эффект лечения шизофрении антипсихотическими средствами, уменьшая число повторных госпитализаций (см. разд. "Роль психосоциальных методов терапии" гл. 5); интерперсональная терапия может дополнить поддерживающую терапию антидепрессантами, снижая час-

тоту эпизодов болезни (см. разд. "Психосоциальные методы терапии" гл.7); когнитивно-поведенческие психотерапевтические приемы в сочетании с антиобсессивными средствами (такими как кломипрамин) могут повысить качество жизни больных с обсессивно-компульсивными расстройствами, сокращая время, которое они проводят за выполнением бессмысленных ритуалов (см. разд. "Обсессивно-компульсивные расстройства" гл.13).

МОНОТЕРАПИЯ, СОЧЕТАННАЯ ТЕРАПИЯ И ПОЛИФАРМАКОТЕРАПИЯ

Как подчеркивалось в гл.1, основным принципом лекарственной терапии является стремление к *монотерапии* (т.е. использование только одного лекарственного препарата). Причин тому несколько:

- Простота назначения.
- Лучшее соблюдение больным терапевтического режима.
- Сведение к минимуму побочных эффектов.
- Исключение взаимодействия лекарств друг с другом.
- Простота оценки достоинств (или их отсутствия) выбранной терапии конкретным лекарственным препаратом.

Сочетанной фармакотерапией (кофармакотерапией) называется одновременное использование двух препаратов для улучшения результатов лечения. Время от времени это необходимо (например, добавление к антипсихотическому препарату антипаркинсонических средств для того, чтобы контролировать появление побочной экстрапирамидной симптоматики) или желательно (например, дополнительное к антидепрессантам назначение антипсихотических средств для лечения депрессивного состояния с психотическими симптомами). В клинической практике широко используются комбинации, целесообразность которых подтверждается или весомай фармакологической закономерностью, или эмпирическим опытом, подтверждающим большую эффективность, или уменьшением побочного действия препаратов и их большей безопасностью. Примерами могут

служить потенцирование действия антидепрессантов препаратами лития; дополнение в/м депо нейролептиков пероральными атипсихотическими средствами, применяемыми для достижения новой концентрации препарата в крови или в случае внезапного развития обострения.

Иногда мы не советуем следовать общепринятым стандартным комбинациям (например, амитриптилин с перфеназином), а вместо этого использовать препараты независимо друг от друга. Главная задача при этом иметь возможность более гибкого выбора того или иного лекарства и его дозировки.

При одновременном применении лекарств нежелательно осуществлять коррекцию дозировки более чем одного препарата в одно и то же время. При одновременном увеличении или уменьшении дозировок более чем одного препарата очень трудно установить связь изменений состояния больного с конкретным препаратом вне зависимости от качества этих изменений.

Следующим аспектом, требующим рассмотрения при сочетанном использовании двух и более препаратов, является *лекарственное взаимодействие*, которое может отрицательно отразиться на клиническом состоянии больного. Как будет указано в последующих главах, добавление или отмена одного из препаратов может существенно изменить действие другого (например, сочетанное применение карбамазепина и галоперидола понижает уровень концентрации последнего в сыворотке крови, одновременное назначение нефазодона ведет к повышению концентрации триазолама).

Как правило, второй препарат добавляют по истечении времени, достаточного для оценки действия первого. Существуют неотложные показания или практические соображения для одновременного применения двух препаратов с последующей отменой одного из них (например, литий и антипсихотический препарат при тяжелом маниакальном состоянии). При этом практический врач должен всегда оценивать и документировать терапевтическую реакцию больного на каждый препарат в отдельности.

Полифармакотерапией называется одновременное применение более чем одного препарата одного и того же или

разных классов лекарственных веществ. Подобные назначения очень редко себя оправдывают, хотя могут встречаться отдельные исключения (например, применение на начальных этапах лечения флуоксетином малых доз тразодона на ночь в качестве снотворного или сочетание селективных ингибиторов обратного захвата се-

ротонина и агонистов 5-HT_{1a} рецепторов). Но чаще всего подобная практика приводит к возникновению осложнений и токсических эффектов как результату дополнительного или синергического действия препаратов и практически не сказывается на клинической эффективности проводимого лечения.

Роль Комитета по пищевым и лекарственным продуктам

Комитет по пищевым и лекарственным продуктам (Food and Drug Administration — FDA) был учрежден в 30-е годы по федеральному постановлению для того, чтобы обеспечить как гарантии относительной безопасности пищевых и парфюмерных продуктов и медицинских препаратов, так и контроль за маркетингом этой продукции. Это было обусловлено постоянными нарушениями в плане несоответствия рекламных сведений и официально заявленной информации о выпускаемой продукции. Впоследствии функции данного комитета неоднократно пересматривались в связи с различными инцидентами, например, трагическими последствиями применения талидомида в 60-х годах. FDA прослеживает весь процесс разработки медикаментов, включая проведение широких клинических испытаний, с помощью которых определяются эффективность и безопасность препаратов в соответствии с заявленными показаниями для их применения. Эта деятельность должна обеспечивать следующие гарантии:

- Маркетинговая активность не повлечет за собой ситуаций, в которых риск осложнений будет превышать полезность применения препарата.
- Продвижение этого препарата на рынке не повлечет за собой его применения в целях, которые не были указаны в официальном разрешении на производство.

В некоторых случаях среди врачей возникает мнение о целесообразности применения

препарата при состояниях, которые не указывались в официальном разрешении. Очень часто бывает, что у лекарства, появившегося на рынке, обнаруживаются терапевтические свойства, которые не указаны в официально зарегистрированных показаниях к его применению. Частично это объясняется тем, что подготовка данных и соответствующей документации для получения официального разрешения на это от FDA длится достаточно долго и требует больших затрат, которые в 90-е годы оцениваются от 300 миллионов до 1 миллиарда долларов. Иногда даже весомые свидетельства врачей и исследователей об обнаруженных свойствах препарата не оправдывают подобных затрат.

FDA считает, что решение о целесообразности применения лекарства конкретному больному должно приниматься врачом на основании его знаний и практического опыта. В противном случае многим пациентам будет отказано в эффективном лечении только потому, что не нашлось достаточно денег для получения маркетингового разрешения. Соответствующим примером может служить недостаточное применение в США на протяжении многих лет препаратов лития, тогда как во всем мире они интенсивно использовались при лечении биполярного расстройства. Тому было две причины: а) сообщения о случаях смерти при использовании лития как заменителя соли при проведении бессолевой диеты; б) ни одна компания не может получить исключительные маркетинговые права, так как литий

является веществом, встречающимся в чистом виде в природе. В результате ни одна фирма, пожелавшая заплатить за получение маркетингового разрешения, не могла бы рассчитывать на будущий доход от этого. Таким образом, на протяжении почти двух десятилетий в США отказывались от применения единственного эффективного способа лечения биполярных расстройств. Подобная ситуация с учетом тех потерь, которые приносит биполярное расстройство на личном, микросоциальном и общественном уровне, не могла долго продолжаться. В конце концов федеральное правительство спонсировало исследования, необходимые для официального отнесения препаратов лития к соответствующему виду терапии. Результаты последнего сравнительного изучения процедуры появления лекарств на рынке в разных странах показывают, что США опережают в этом отношении большинство других стран [1].

ОДОБРЕНИЕ И КЛАССИФИЦИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ

Понятия "одобрение" и "классифицирование" имеют различное значение и применение. Ошибки в описании лекарства и его использования часто связаны с непониманием этих различий. Лекарственный препарат считается официально одобренным для дальнейшего распространения, когда представленная информация о нем подтверждает положительный характер его действия, а эффект от его применения существенно превышает возможный риск. Понятие "классифицирование" относится к показаниям для применения, которые представляет фирма-распространитель данного лекарства. Когда врач при назначении лекарственного средства выходит за рамки тех показаний, которые указаны в прилагаемой инструкции, то считается, что он использует "одобренное" лекарство, но вне официально "классифицированных" показаний. При этих небесспорных показаниях врач должен критично и очень внимательно оценивать все данные, свидетельствующие об эффективности препарата, и соотношение ожидаемого

положительного эффекта и потенциального риска его применения. Как и при любом другом лечении больной должен быть полностью информирован.

Для того чтобы показания для применения были официально отнесены к той или иной категории, т.е. классифицированы, компания, занимающаяся маркетингом данного средства, должна внести формальную заявку в FDA, в которой подтверждается эффективность и безопасность его применения при определенном состоянии. Подача этих документов рассматривается как новая заявка на лекарственное средство (НЗЛ). Например, для того чтобы препарат был отнесен (классифицирован) к средствам с антидепрессивным действием, необходимо представить четкие результаты как минимум двух научных исследований, демонстрирующие превосходство этого препарата над плацебо (или соответствующими контрольными средствами). Обычно пакет документов НЗЛ не ограничивается результатами всего двух основных исследований. Обширность подобной заявки зависит от того, является ли этот препарат абсолютно новым на рынке или фирма предлагает новые показания для его применения, на которые будет ссылаться при дальнейшем распространении уже существующего и одобренного препарата. FDA защищает интересы больных, inspectируя испытания, чтобы исключить недобросовестность и подтасовку данных. Выдвигаются также требования к минимально необходимому размеру выборки больных в проводимых испытаниях.

Даже самая незначительная НЗЛ требует существенного вложения денег и затрат времени. Финансовые расходы включают средства на клинические испытания и на составление пакета документов самой заявки. Время также считается важным фактором. Единственной возможностью оправдать затраты является объем продаж лекарства. Вследствие этого остающееся время действия патента становится очень важным обстоятельством при принятии решения о НЗЛ. Возможно, что время действия патента истечет еще до того, как будет составлена, подана и рассмотрена НЗЛ и официально "классифицированы" новые показания.

Для многих препаратов известно большое число достаточно эффективных способов применения, которые не были официально "классифицированы" только по экономическим соображениям. Подобные показания, как правило, вырабатываются на основе клинического опыта при применении препарата у отдельных больных, а также берутся из обобщающих сообщений о лечении групп больных с конкретным клиническим состоянием и, наконец, из публикаций о контролируемых клинических испытаниях. Последние обычно субсидируются государственными грантами для исследователей в университетских центрах, не преследующих коммерческих целей при изучении лекарственных препаратов. Результаты подобных исследований публикуются в медицинских журналах и чаще всего не входят в дальнейшем в пакет НЗЛ, направляемый в FDA. Иногда врачи имеют некую личную заинтересованность в том, чтобы без достаточных оснований рекламировать "неклассифицированные" показания, и потому может возникнуть повод говорить о сомнительности таких новых показаний. Таким образом, подобные показания к применению препарата не могут официально предлагаться фирмой-распространителем, но при этом врачи вправе прибегать к этим показаниям, если они уверены, что литературные данные и их собственный клинический опыт свидетельствует о целесообразности таких назначений.

Сравнение научных исследований с клиническим применением лекарственных препаратов

Для того чтобы представить суть проблемы, необходимо отметить, что сведения о клиническом применении большинства препаратов, одобренных FDA, не включаются в банк данных о клинических исследованиях. Это касается даже тех случаев, когда назначение препаратов проводится по официально "классифицированным" показаниям. Основной причиной является отличие больных, включенных в клинические испытания, от тех больных, с которыми клиницист чаще всего имеет дело на практике. Для

того чтобы быть включенным в клинические испытания лекарственного средства, больной должен соответствовать строгим критериям отбора, что в свою очередь ведет к формированию очень узкой подгруппы, которой, собственно, и назначают лекарство, планируемое в последующем для распространения. Основными отличиями такой подгруппы являются:

- Отсутствие в группе, предназначенной для исследования, больных с *сопутствующими назначениями психотропных препаратов*.
- Исключение из группы, отобранной для исследования, больных с *тяжелыми соматическими заболеваниями*.
- Исключение из исследуемой группы больных с *сопутствующими признаками злоупотребления психоактивными веществами*.
- Исключение больных с *расстройствами ЦНС или последствиями черепно-мозговой травмы* (например, указания в анамнезе на судорожный синдром, закрытую черепно-мозговую травму или деменцию).
- Ограниченное число (а иногда и полное отсутствие) в исследуемой группе больных, *находящихся на стационарном лечении*.
- *Больные моложе 18 лет и старше 65 лет недостаточно представлены в исследованиях по испытанию лекарств*.

На практике клиническое состояние большинства больных, получающих психотропные назначения, осложняется как раз теми факторами, на основании которых больные должны исключаться из клинических испытаний препаратов в процессе их официального одобрения.

Более того, большинство психических заболеваний отличается хроническим течением с той только разницей, что для одних расстройств характерно периодическое наступление явных ремиссий (например, депрессивное расстройство), тогда как при других можно говорить о бессимптомном (шизофрения) на фоне эффективной терапии, но все же продолжающемся, течении психической болезни. Следовательно, оценка качества лечения психотропными препаратами предполагает сроки от нескольких месяцев до нескольких лет. В про-

тивоположность этому большинство клинических испытаний препаратов, как правило, ограничены в сроках проведения. Так, обычно первичные данные, представляемые для официального одобрения нового антидепрессанта, содержат сведения из историй болезни от 2000 до 8000 больных (тщательно отобранных согласно выше приведенным критериям), большая часть которых получали препарат не дольше двух месяцев. Чаще всего менее 25% больных получали эти назначения в течение четырех месяцев и только 10% — более шести месяцев. С появлением препарата на рынке большинство больных будут получать его как минимум 4-6 месяцев. К тому же данные о безопасности лекарства и эффективности при его применении свыше двух месяцев в лучшем случае бывают очень скромными. В результате, несмотря на то, что большинство практических врачей широко применяют психотропные препараты в целях профилактического и поддерживающего лечения, регистрационные сведения должны содержать данные, показывающие эффективность препарата в период активной терапии.

Только после нескольких лет существования препарата на рынке можно с некоторой уверенностью отвечать на эти вопросы. Но даже тогда нельзя говорить о том, что накопленный опыт является достаточно систематическим. Возникающие проблемы могут быть выявлены следующими путями:

- При возникновении каких-либо осложнений в процессе применения препарата практические врачи должны заполнять и посылать в адрес FDA *специальную форму сообщения о побочных эффектах*.
- При возникновении каких-либо сомнений в безопасности или эффективности препарата на основании данных доклинических и клинических испытаний, представленных для официального одобрения, FDA может назначить в качестве надзора *постмаркетинговое контрольное исследование*.
- Существование проблемы может обнаруживаться при научных исследованиях больных, независимо от того, направлены ли они на изучение безопасности или эффективности препарата.

ОПЫТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

К опытным лекарственным веществам обычно относятся те средства, которые еще не были одобрены FDA для практического использования в клинике и распространения на рынке [2]. Такое определение может относиться и к веществам, уже одобренным FDA для определенных показаний, и в настоящее время дополнительно исследуемых по поводу "неклассифицированных" показаний. Примерами могут служить:

- Новые формы выпуска и приготовления лекарства.
- Новая, более высокая, чем зарегистрированная, дозировка препарата.
- Применение в другой популяции больных.

В "Belmont Report" (1979) представлена оценка отличий между исследовательским и практическим лечебным учреждениями и отмечено, что результаты использования "неклассифицированных" показаний в практической лечебной помощи не могут приниматься как данные научного исследования [3]. Тем не менее новые показания должны быть представлены как можно быстрее в качестве протокола научного исследования, чтобы подтвердить их безопасность и эффективность.

Общим правилом является то, что при существовании каких-либо элементов научно-исследовательской работы (например, обширная выборка больных, систематизированное получение данных, подготовка публикации) требуется оформление всей работы в виде письменного проекта научного исследования и утверждение его экспертной комиссией соответствующего научного учреждения.

Эти комиссии создаются в научных учреждениях для рецензирования, выдачи разрешения и контроля за выполнением исследований на людях [4].

Опытные лекарственные вещества могут быть применены по неотложным показаниям (например, при состояниях, представляющих угрозу для жизни больного), однако о факте такого применения комиссия должна быть по-

ставлена в известность в течение пяти суток. Последующее назначение препарата другим категориям больных должно получить одобрение комиссии научного учреждения.

В прошлом допускалось ограниченное применение опытных препаратов в порядке исключения по гуманным соображениям. В настоящее время увеличилось давление на FDA с требованием расширить программу их применения в связи с полемикой вокруг синдрома приобретенного иммунодефицита и других опасных для жизни заболеваний. В свое время клозапин назначался больным именно таким образом. В настоящий момент больные под наблюдением врача и по специальным показаниям имеют возможность ввозить из-за рубежа препараты, не получившие официального одобрения в США.

Очень важно сообщать в FDA обо всех случаях осложнений при использовании опытных препаратов, назначаемых как по классифицированным, так и неклассифицированным показаниям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной книге мы будем тщательно рассматривать как формально "классифицированные"

FDA показания к применению лекарственных средств, так и показания, признанные специалистами в области психофармакотерапии. По отношению к последним будет по возможности проводиться мета-анализ для оценки объема и качества имеющихся данных о целесообразности клинического применения лекарств по показаниям, которые не получили официального "классифицирования". Подобный анализ поможет практическому врачу в принятии решения о назначении лекарства больному не по показаниям, указанным в инструкции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kessler DA, Hass AE, Feiden KL, Lumpkin M, Temple R. Approval of new drugs in the United States. Comparison with the United Kingdom, Germany and Japan. JAMA 1996; 276 (22): 1826-1831.
2. Teuting P. Investigational drugs and research. Janicak PG, Davis JM, guest eds. Psychiatr Med. 1991; 9(2): 333-347.
3. The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. [Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research]. OPRR Reports. April 18, 1979.
4. Kessler DA. The regulation of investigational drugs. N Engl J Med 1989; 320: 281-288.

Стоимость лечения

Стоимость в данном случае подразумевает не только цену медикаментов и услуг лечащего врача. Поскольку большинство психических заболеваний имеет хроническое течение, то при расчете стоимости лечения необходимо учитывать различные его фазы — активное, поддерживающее и профилактическое лечение. При подсчете общей стоимости терапии необходимо учитывать:

- *Стоимость самих лекарственных средств.*
- *Дополнительные действия, которые необходимо осуществить перед началом лечения и в процессе его проведения (такие как пред-*

варительные и контрольные лабораторные исследования).

- *Действия по выявлению и преодолению побочных эффектов и осложнений (например, проблема взаимодействия лекарств, которая требует постоянного врачебного внимания).*
- *Сравнительная стоимость стационарного и амбулаторного лечения.*
- *Сравнительная стоимость альтернативных способов лечения (например, стоимость электросудорожной терапии по отношению к медикаментозному лечению при психотической депрессии).*

При слишком высокой стоимости необходимо рассмотреть возможность альтернативного лечения с сохранением удобства соблюдения больным рекомендаций и уровня ожидаемых общих результатов лечения.

К счастью, большая часть психотропных препаратов имеет незначительные побочные эффекты. Тем не менее применение некоторых препаратов, таких как клозапин, может вызывать весьма серьезные осложнения, о которых обязательно надо предупреждать больного и членов его семьи. Не менее важно всегда учитывать в ценовом выражении потери в случае нелеченного болезненного состояния, включая:

- Вероятность *летального* исхода.
- Различные факторы *заболеваемости* и их относительную стоимость.
- Последствия *осложнений* болезни.
- Потеря *трудоспособности*.
- Нарушения в *социально-экономических взаимоотношениях*.

ЦЕНА ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В целом цена из расчета на 1 миллиграмм снижается с увеличением дозировки в одной таблетке или капсуле препарата или количества препарата в упаковке (например, 1000 или 100 таблеток). Цена лекарственного средства заменителя-генерика существенно ниже, чем фирменного препарата, но при этом необходимо учитывать фактор биоэквивалентности (см. разд. "Четыре первичные фазы фармакокинетики" гл. 3). Более дешевым является использование меньшего числа таблеток для достижения желаемой дозировки (например, таблетка Навейна в 5 миллиграмм стоит около 50 центов, а 5 таблеток по 1 миллиграмму — 85 центов). Комбинированные препараты,

пролонгированные и концентрированные формы лекарств стоят всегда дороже, чем обычные [1]. Стоимость суточных назначений может колебаться от нескольких центов до нескольких долларов. Амбулаторное лечение может потребовать до нескольких сот долларов в неделю в зависимости от частоты посещений и стоимости услуг лечащего врача. Стоимость стационарного лечения может достигать до 500-10800 долларов в день. Расходы для больного с точки зрения социально-экономических потерь трудно поддаются исчислению. Использование несколько более эффективного препарата, но позволяющего избежать хотя бы одну госпитализацию, перекрывает стоимость лечения за несколько лет. Более дорогостоящие назначения могут оправдать себя, если они позволяют избежать появления побочных эффектов, особенно если эти эффекты влекут за собой госпитализацию. Таким образом, экономия на дорогостоящих препаратах может обернуться значительными социальными потерями. Высокая стоимость коррекции возникших осложнений делает предпочтительным использование более дорогостоящих, но более безопасных препаратов. Также использование дорогих качественных препаратов всегда коррелирует с удобным для больного выполнением терапевтического режима. Наиболее важным соображением является то, что оптимальный курс лечения (в том числе стационарное, амбулаторное, выбор и контроль лекарств) позволяет значительно повысить качество жизни больного и его трудоспособность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jurman RJ, Davis JM. Comparison of the cost of psychotropic medications: an update. Janicak PG, Davis JM, guest eds. *Psychiatr Med* 1991; 9 (2): 349-359.